Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses,
Berlin-Tempelhof

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Wolfdietrich Germer

Primär-chronische Polyarthritis als Ursache des Auftretens von Amyloidose - eine Übersicht

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Tonndorf, Marianne

aus Berlin

1966

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses,
Berlin-Tempelhof

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Wolfdietrich Germer

Primär-chronische Polyarthritis als Ursache des Auftretens von Amyloidose - eine Übersicht

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Tonndorf, Marianne

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Referent: Professor Dr. med. Wolfdietrich Germer

Korreferent: Professor Dr. med. Herbert Herxheimer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. 5. 66

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0091

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung

I. Problemstellung und historische Daten zum Thema 1

II. Klinische Einteilung der Amyloidoseformen

a) Atypische primäre Form 2

b) Typische sekundäre Form 3

III. Seltenere sekundäre Formen der Amyloidose: Amyloidose bei primär-chronischer Polyarthritis und familiärem mediterranen Fieber. 3

Diskussion

A. Überblick über die Amyloidose

I. Zusammensetzung der Amyloidsubstanz 4

II. Nachweismethoden 5

III. Morphologie 6

IV. Klinik der Amyloidose 10

V. Experimentelle Amyloidose 11

VI. Einfluß von ACTH und Nebennierenrindenhormonen 12

VII. Bluteiweißuntersuchungen bei Amyloidose 12

a) Ergebnisse der elektrophoretischen Untersuchung 13

b) Zur Frage der Paraproteinbildung bei Amyloidose 13

c) Vermehrung der α_2-Globuline bei Amyloidose 14

d) Verhalten der Immunglobuline 15

Seite

VIII. Aetiologie und Pathogenese
a) Ursachen der Amyloidbildung 16
1. Erschöpfungszustand des RES 16
2. Auto-Antikörper-Bildung bei parabiotisch lebenden Tieren 16
b) Mechanismus der Amyloidablagerung 18
c) Entstehung des Amyloids 18

B. Neuere Angaben über die primär-chronische Polyarthritis (PCP)

I. Begriffsbestimmung: primär und sekundär chronische Form 21
II. Primär-chronische Polyarthritis
a) Diagnostische Kriterien 21
b) Pathologie 22
c) Experimentelle PCP 23
d) Serologie
1. Unspezifische Veränderungen 24
2. Spezifische Veränderungen des Serums:
Rheumafaktor 24
Auto-Antikörper 28
e) Das Autoaggressionsprinzip als wichtiges Merkmal der PCP 30
f) Aetiologie und Pathogenese
1. Hypothese von W. M ü l l e r 30
2. Weitere aetiologische und pathogenetische Faktoren 31
III. Die PCP im Rahmen der Kollagenkrankheiten 31
a) Symptomatologie der Kollagenosen 33
b) Die visceralen Symptome der PCP 33

Seite

C. Das familiäre mediterrane Fieber (FMF)

I. Allgemeine Angaben 34
II. Klinik 34
III. Pathologie 35
IV. FMF und Amyloidose 35
V. Folgerungen für die Amyloidgenese 36

D. Zusammenhänge von PCP und Amyloidose 37

I. Humorale und gewebliche Veränderungen bei PCP im Zusammenhang mit der Amyloidgenese 37
II. Die Sonderstellung der Amyloidose bei PCP 39
III. Tabellarische Übersicht von Fällen mit PCP und Amyloidose mit Diskussion der Kriterien 40
Tabelle II 44
Tabelle III 45
Tabelle IV 46
Tabelle V und VI befinden sich im Anhang
IV. Drei Fälle von PCP und Amyloidose 49
a) Beschreibung der drei Fälle 50
b) Diskussion der beschriebenen Krankheitsfälle 61

Zusammenfassung 68

Literaturverzeichnis 70

Einleitung

I. Problemstellung und historische Daten zum Thema

In der vorliegenden Arbeit werden zwei seltener auftretende Kombinationen von Krankheitsbildern, nämlich primär-chronische Polyarthritis und familiäres mediterranes Fieber, jeweils im Zusammanhang mit Amyloidose, behandelt. Anhand der Literatur wurde versucht, neuere Forschungsergebnisse zusammenzutragen. Drei eigene Beobachtungen werden angeführt.
Vor 100 Jahren wurde zum ersten Mal beschrieben, daß Amyloidose in Verbindung mit primär-chronischer Polyarthritis auftreten kann. Kurz zuvor war die Amyloidose als Stoffwechselkrankheit erkannt worden. Die zeitlichen Zusammenhänge sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle I

Kurze chronologische Übersicht über die Kenntnis der Kombination beider Krankheiten

1853 - Die Amyloidose wird von V i r c h o w erstmals beschrieben. V i r c h o w weist das "Amyloid" durch die Jod-Jodschwefelsäure-Reaktion nach, bei der es sich wie Stärke verhält. - Nach V i r c h o w s Auffassung wird das Eiweiß intrazellulär in Stärke umgewandelt.

1860 - S t e w a r t sieht als mögliche Ursache für Amyloidbildung u.a. auch die chronische Arthritis an.

1864 - C o r n i l gibt die Amyloidose als eine der drei möglichen Aetiologien (Nierenamyloidose, Glomerulonephritis, fettige Nierenentartung) für Protein-

urie bei "chronic articular rheumatism" an.

1893 - W i c h m a n n führt die primär-chronische Polyarthritis auf als eine der Krankheiten, bei denen Amyloidose sekundär auftreten kann.

1903 - S p i t z y (Deutschland) und W h i t m a n n (USA) beschreiben unabhängig voneinander zwei durch Autopsie bestätigte Fälle von kindlicher primär-chronischer Polyarthritis und Amyloidose.

(Alle Angaben zit. nach M i s s e n, 46)

1956 - wird von S i n c l a i r und C r u i c k s h a n k (66) diskutiert, ob das Amyloid als Allgemeinmanifestation des "rheumatoid disease" aufzufassen ist.

Der neueren Auffassung nach ist Amyloidose gleichberechtigt neben die anderen visceralen Veränderungen bei primär-chronischer Polyarthritis (PCP) zu setzen. (C r u i c k s h a n k, 11). Sie gehört zum Erscheinungsbild der typischen PCP und tritt erst im Spätstadium dieser Krankheit auf (T e i l u m und L i n d a h l, 79).

II. Klinische Einteilung der Amyloidoseformen

Die Amyloidose tritt in zwei Erscheinungsformen auf, als primäre und sekundäre Form:

a) Die atypische, primäre, idiopathische Amyloidose unbekannter Genese. Sie kommt auch als "familial systemic amyloidosis" und als Begleitkrankheit des Myeloms vor. Im letzteren Falle wird sie als Paramyloidose bezeichnet, dabei treten abwegige Proteine, Paraproteine, auf.

Wesentlich häufiger ist die zweite Form:

b) Typische sekundäre Amyloidose. Sie steht im Unterschied zur ersten Form stets in Beziehung zu einer Grundkrankheit. Dazu gehören Krankheiten mit chronischem Eiweißzerfall und -verlust, wie chronische Eiterungen (Osteomyelitis, käsige Tuberkulose, Bronchiektasen, chronische Arthritis), Kachexie (Fälle mit chronischer Entkräftung als alleinige Ursache). Andere Grundkrankheiten sind Reticulosen, insbesondere M. Hodgkin, bei denen eine Amyloidose relativ häufig auftritt.

III. Seltenere sekundäre Formen der Amyloidose: Amyloidose bei primär-chronischer Polyarthritis und familiärem mediterranen Fieber

Seit durch Einführung der Sulfonamide und Antibiotica in den Arzneischatz sowie durch allgemeine Verbesserungen der hygienischen Verhältnisse die chronisch eiternden Krankheiten besser beherrscht werden, sind seltenere Formen der Verbindung Grundkrankheit - sekundäre Amyloidose in den Vordergrund getreten. Unter diesen sind besonders die primär-chronische Polyarthritis und das sog. familiäre mediterrane Fieber zu nennen. Bei ersterer spielen Bakterien für die Aetiologie und Pathogenese eine nicht eindeutig bestimmbare Rolle, letzteres entsteht ohne bakteriellen Einfluss.

Um die Häufigkeit des Vorkommens von Amyloidose bei primär-chronischer Polyarthritis darzustellen, wurde die entsprechende Literatur hinsichtlich genauer Zahlenangaben, hauptsächlich über prozentuale Beteiligung der Amyloidose bei prim.-chron. Polyarthritis

durchgesehen. Mit derselben Fragestellung wurden auch die Sektionsprotokolle des Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof, in der Zeit von 1953-1963, überprüft.

Diskussion

A. Überblick über die Amyloidose

I. Zusammensetzung der Amyloidsubstanz

Das Amyloid ist ein dem Serumglobulin nahestehendes Eiweiß (H a m p e r l 28, L e t t e r e r 40).
Der Proteinanteil der amyloiden Substanz ist den natürlich vorkommenden Eiweißkörpern ähnlich. Färberisch und chemisch besteht ein Unterschied zwischen der Amyloidsubstanz und kollagenem Bindegewebe. - In der amyloiden Substanz sind außerdem Polysaccharid-Gruppen nachgewiesen worden, insbesondere Glucuronsäure, Hyaluronsäure und Neuraminsäure (S c h n e i d e r, 62). Das Amyloid wird deshalb zu den Glykoproteinen gerechnet (M i s s e n 46, L a t v a l a h t i 36, T e i l u m 82). Der Polysaccharidanteil beträgt nach H a s s 1-2%. Dem Gehalt an sauren Gruppen nach ist Amyloid ein schwach saures Glykoprotein. -
Im Vergleich mit anderen Proteinen reagiert Amyloid weniger stark basisch; es steht dem α- und β-Globulin nahe (S c h n e i d e r, 62).
Nach Auffassung L e t t e r e r s (38) handelt es sich nicht um ein chemisch einheitliches Produkt. Er konnte in der Amyloidsubstanz drei Fraktionen nachweisen. Die Hauptfraktion ist ein durch Ammoniumsulfat fällbares Globulin.

II. Nachweismethoden

Das Amyloid kann durch verschiedenen Färbemethoden nachgewiesen werden. Mit den Farbstoffen werden essentielle oder zusätzliche Stoffgruppen erfasst. Die letzteren fallen wechselnd stark aus. - Zu ihnen gehören die Färbung mit Jod oder Jodschwefelsäure. Dabei verhält sich das Amyloid wie Stärke und färbt sich braun an. Zu den die essentiellen Bestandteile des Amyloid anfärbenden Stoffen gehört das Kongorot. Die Bennhold'sche Kongorot-Probe fällt bei jeder (außer den seltenen primären Formen) Amyloidose positiv aus. Der Farbstoff wird dabei an das Amyloid adsorbiert. Ein Schwund über 65% in einer Stunde aus der Blutbahn bedeutet Amyloid, sofern nicht eine Ausscheidung mit dem Urin erfolgte (Lipoidnephrose). - B e n n h o l d (3) hat beschleunigten Farbstoffschwund auch bei luischer Nephrose und bei Analbuminämie nachgewiesen. Er fand bei elektrophoretischer Untersuchung eine Bindung des Farbstoffs an das Albumin. Die Bindung an α_2- und β-Globulin ist wesentlich schwächer. Sie tritt erst bei hohen Farbstoffkonzentrationen oder bei Patienten mit Analbuminämie zutage.

Durch bestimmte basische Farbstoffe, z.B. Methylviolett oder Toluidinblau, wird Metachromasie der amyloiden Ablagerungen hervorgerufen. Auch diese Farbstoffe erfassen essentielle Amyloidbestandteile; hierdurch werden die schwach sauren Glykoproteid-Gruppen angefärbt (S c h n e i d e r, 62).

Zu den essentiellen Farbreaktionen gehört weiterhin die PAS-Methode (Färbung mit Schiff'scher Perjodsäure nach McMancus und Hotchkiss). Durch diese Färbemöglichkeit wurde bewiesen, daß in der Amyloidsubstanz neben sauren Glykoproteiden noch weitere, nicht glykogenartige

Polysaccharide vorhanden sind (S c h n e i d e r, 62). Da diese Reaktionen jedoch selten alle zugleich positiv sind, nahm L e t t e r e r (40) einen "für verschiedene Krankheiten verschiedenen Stoff" an. T e i l u m (82) hat über abweichendes Verhalten bei ein und demselben Fall berichtet.
Zusätzlich kann eine Organbiopsie Amyloidablagerungen nachweisen (P e r ä s a l o, 52). Für sekundäre Amyloidose kommen Probeexcisionen von Leber-, Milz-, Nieren- und Rectumgewebe, für die primäre auch solche von Wangen- oder Nasenschleimhaut in Frage (H a e m m e r l i 27, M i ß m a h l 48). Hierbei schließt ein negativer Excisionsbefund das Bestehen einer Amyloidose nicht aus, da anfänglich die Ablagerungen lokalisiert erfolgen.

III. Morphologie

Bei mikroskopischer Untersuchung erscheinen die Amyloidablagerungen als homogene extrazelluläre Massen. Im Polarisationsmikroskop ist, am besten nach Färbung mit Kongorot oder Methylviolett (grüne bzw. rote Polarisationsfarbe), positive Doppelbrechung zu beobachten (M i ß m a h l, 47). Hierbei treten Faserstrukturen und gerichtete Ablagerung der Substanz an Reticulumfasern zutage. Das Amyloid stellt sich als kristalline Substanz dar. Die anisodiametrischen Fibrillen lagern sich tangential in der Längsrichtung der Strukturelemente ab (L e t t e r e r, 38).

Histologie

Amyloid wird an Fasern mesenchymaler Herkunft abgelagert. Dazu gehören die Gitterfasergerüste des RES, die Grundhäutchen von Kapillaren, die Tunica propria verschiedener Epithelien und die Basalmembran von

Epithelien. Schließlich finden sich amyloide Ablagerungen in den Saftspalten des Interstitiums.
Bei der typischen sekundären Form der Amyloidose werden parenchymatöse Organe befallen, am häufigsten Milz, Niere, Leber, Nebenniere. Die Organe sind makroskopisch vergrößert, die Schnittfläche erscheint glsig transparent und wachsgelb bis weißlich (B l u m 5, H a m p e r l 28). In Organzellen wird - außer bei Rückresorption und Speicherung im Tubulusepithel der Niere - kein Amyloid gesehen (B ü c h n e r, 7). Oft werden die Ablagerungen zuerst um kleine Gefäße herum sichtbar. Wird die Amyloidsubstanz zwischen Zelle und Gefäßwand vermehrt, so kann es zu einer sekundären Atrophie der Zelle durch Druck von außen und schließlich zur Beeinträchtigung der Organleistung kommen (H a m p e r l 28, L e t t e r e r 40).

Ablagerung in den einzelnen Organen

Leber: Das Amyloid wird im Bindegewebe der Läppchenperipherie und zwischen den Leberzellbalken jeweils in der Wand der kleinen Gefäße abgelagert und zwar zwischen Endothel und Grundhäutchen. Bei großen Amyloidmassen wird das ganze Läppchen mit Substanz ausgefüllt (M i s s e n, 46). Durch chronische Stauung kann fettige Degeneration und Atrophie einzelner Zellen auftreten.

Niere: Die hauptsächlichsten Ablagerungen sind in den Glomerula gelegen. Amyloid wird zwischen Endothel und Grundhäutchen der Glomerulumschlingen abgeschieden. Sie erscheinen dadurch vergrößert. Weiterhin finden sich Ablagerungen in den Wänden von Arteriolen und kleineren Arterien, entlang den tubulären Basalmembranen, im Interstitium zwischen Sammelrohren und Mark (M i s s e n, 46). Sekundäre Atrophie

der Tubuli nach Obliteration der Glomerula führt zum Untergang des ganzen Nephrons und schließlich zur Schrumpfniere (B ü c h n e r 7, H e i l - m e y e r 31).

Milz: Bestimmt durch die Art der Amyloidablagerung in der Milz hat L e t t e r e r (40) eine Einteilung der Amyloidoseformen (bei typischer Amyloidose) getroffen:

Sagomilztyp: Die Ablagerungen in der weißen Pulpa ergeben ein gekörntes Aussehen der Milz. In den übrigen Organen finden sich die Ablagerungen zuerst um die Kapillaren (K. der Leberläppchen, des Nebennierenmarkes). Die Nierenglomerula sind selten betroffen.

Schinkenmilztyp (engl. "diffuse form"): Hier wird das Amyloid zuerst an die Reticulumfasern in der roten Pulpa angelagert. Außerdem ist Amyloid in der Umgebung der Arterien (Follikelarterien der Milz, Arterien des Leberbindegewebes, der Magen-Darmschleimhaut, des Herzens und der Nebennierenrinde) zu sehen.

M i ß m a h l unterscheidet zwischen Amyloidosen mit Beginn der Ablagerung an 1. reticulären, 2. kollagenen oder 3. Gliafasern (M i ß m a h l 47, S o h a r et al. 69).

1. Die peri-reticuläre (typische) Form betrifft das Parenchym. Alle Fälle sekundärer Amyloidose mit den gewöhnlichen prädisponierenden Krankheiten (chronische Eiterungen) sowie die beim familiären mediterranen Fieber vorkommende Amyloidose sind vom peri-reticulären Typ. Kennzeichen:

a) massive Umwandlung der Nierenglomerula,
b) Aussparung oder geringe Beteiligung der Lebersinus,
c) diffuse Milzablagerung (Schinkenmilz),
d) häufige, jedoch nicht massive Beteiligung des Lungenalveolarepithels.

Es handelt sich um eine generalisierte Gefäßkrankheit. Charakteristisch sind Ablagerungen in den Arterien, die sich von der Intima auf die Media ausbreiten. Am stärksten sind die Arteriolen und Kapillaren betroffen, geringe Ablagerungen finden sich auch in den kleinen Venen. - Perivasculäres, kollagenes Bindegewebe bleibt auch bei Fortschreiten der Erkrankung von Amyloid frei. Die Ablagerung erfolgt zunächst entlang der reticulären Fasern, dann auch außerhalb derselben, das Parenchym verdrängend.

2. Die peri-kollagene (mesenchymale, atypische) Form betrifft das Bindegewebe. Hierzu gehören die klassische primäre Amyloidose, "familial systemic amyloidosis", die im Zusammenhang mit dem multiplen Myelom und lokalisierte Amyloidose.
Die Ablagerungen in den Gefäßen breiten sich von der Adventitia auf die Media aus. Vorwiegend größere Gefäße und besonders Venen sind davon betroffen. Das Amyloid breitet sich entlang den kollagenen Fasern, welche die Muscularis der Gefäße umgeben, aus. Von hier schreitet es nach innen entlang dem Sarkolemm der Muscularis, nach außen entlang dem perivasculären kollagenen Gewebe fort. Bei quergestreifter und glatter Muskulatur beginnt diese Form der Ablagerung im Sarkolemm, in den Nerven am Neurilemm (M i ß m a h l, 48).

IV. Klinik der Amyloidose

Die Amyloidose verursacht klinisch wenig charakteristische Symptome.
Am auffälligsten sind die Nierenveränderungen. Dieses Organ ist bei der sekundären Amyloidose am häufigsten befallen. In einer Arbeit über die Störung der Nierenfunktion bei primär-chronischer Polyarthritis wird die Beteiligung von Amyloidose an Nierenschäden bei PCP mit 20-60% angegeben (S ø r e n s e n, 70).Urämie wurde in 25% der Fälle einer anderen Untersuchung als Todesursache bei PCP festgestellt (T e i l u m, 79). Die Amyloidnephrose äußert sich anfangs lediglich in Proteinurie ohne Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen und meist ohne Ödeme. Sie geht später in ein nephrotisches Syndrom ohne Hypertension über. Schließlich erfolgt der Tod in Urämie.- Die Amyloidnephrose gleicht weitgehend der Lipoidnephrose, doch tritt bei der Amyloidform die Lipämie zurück. (Kongorot-Probe zur Unterscheidung s.S. 5). (H e i l m e y e r, 31).

Von Amyloidose können alle Abdominalorgane befallen werden. Am häufigsten sind außer den Nieren die Leber und die Milz beteiligt, was sich in Hepatosplenomegalie und in Leberparenchymschäden äußern kann (H e i l m e y e r 31, S c h o e n und T i s c h e n d o r f f 64). Weiterhin kann es bei Druck der Amyloidmassen auf Gefäße und Parenchymzellen zu Insuffizienzerscheinungen kommen: Insuffizienz der Nebennieren (M. Addison), des Pankreas, des Knochenmarks (Anämie), des Darmes (chronische Diarrhoe, Fettstühle) (G a m p, 22). Außerdem können sich bei Amyloidablagerungen in den Magenarterien multiple Magengeschwüre bilden.-
Die Herzmuskelfasern können durch den Druck der Amyloid-

ablagerungen nekrotisch werden mit sekundärer Ausbildung von Bindegewebswucherungen (B ü c h n e r, 7). Bei primärer Amyloidose ist sehr häufig ein Niederspannungs-Ekg zu sehen. Dies wird durch einen Potentialverlust infolge Amyloidablagerungen im Myocard erklärt (H a e m m e r l i, 27).

V. Experimentelle Amyloidose

Experimentell kann eine Amyloidose durch die verschiedenartigsten Stoffe ausgelöst werden. Als Versuchstiere dienen Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen. Eine Amyloidose kann durch Hyperimmunisierung mit Bakterientoxinen ausgelöst werden. Pferde, denen zur Gewinnung von Antitoxinen fortlaufend Bakterientoxine injiziert werden, entwickeln häufig ein Amyloid (H a m p e r l 28, L a t v a l a h t i 36). Weiterhin kann durch mehrmalige Injektion von Eiweißlösungen, wie z.B. Na-Caseinat, Nucleinsäure oder Humanserum, ein Amyloid hervorgerufen werden.-Neben der Zufuhr von Bakterientoxinen oder anderen eiweißhaltigen Stoffen erzeugt längere Stimulation, wie z.B. mit metallischen Kolloiden, Kieselsäure, Schwefel und NaCl in höheren Dosen, Amyloidablagerungen (L e t t e r e r, 40). Im Experiment entwickeln skorbutöse Tiere häufig Amyloid (L a t v a l a h t i 36, P i r a n i 52).
Bei experimenteller Amyloidose treten folgende Organveränderungen ein: Hypertrophie und Hyperplasie des Leberparenchyms als Zeichen vermehrter Eiweißsynthese, außerdem Zellinfiltrate (u.a. Riesenzellen) in Leber und Niere und zelluläre Transformation der Milz, vorwiegend in der perifollikulären Zone.
Nach einer Phase akut gesteigerter Eiweißsynthese er-

folgt der Übergang in einen Zustand gleichmäßig erhöhter Leistung (S c h n e i d e r, 62).

VI. Einfluss von ACTH und Nebennierenrinden-Hormonen

Eine fördernde Wirkung auf die Amyloidgenese fand L a t v a l a h t i (36) experimentell nur durch Gabe von Glukokorticoiden.
ACTH und Cortison beschleunigen nach vorausgehender Na-Caseinat-Stimulation die Amyloidbildung oder fördern ein bereits bestehendes Amyloid (T e i l u m, 81). S c h n e i d e r (62) konnte dagegen in seinen Experimenten keine Förderung der Amyloidbildung durch Cortisongabe erzielen. Seiner Auffassung nach ist die amyloidfördernde Wirkung des Cortisons im Experiment abhängig von Dosierung und Zeitpunkt des Einsetzens der Cortisongabe.
Unter klinischen Bedingungen ergaben sich hinsichtlich der Amyloidbildung keine signifikanten Unterschiede steroidbehandelter von nicht steroidbehandelten Patienten (G a r d n e r 23, M e n o z z i 45, T e i l u m 80,81). Da Rückgang der Amyloidose nur bei Besserung des Grundleidens eintritt (H e i l m e y e r 31, L a t v a l a h t i 36), kann eine Steroidbehandlung, die bei chronischem Gelenkrheumatismus erfolgreich war, letztlich auch zur Verringerung der Amyloidbildung beitragen (P a r k i n s et al., 51).

VII. Bluteiweißuntersuchungen bei Amyloidose

Ein serologischer Nachweis der amyloiden Substanz ist nicht möglich. Das Amyloid muß jedoch "vor der Ablagerung in flüssigem Zustand vorhanden gewesen sein"

(L e t t e r e r, 40). Einer Amyloidbildung geht stets eine Dysproteinämie voraus. Es handelt sich um eine Hyperglobulinämie (chronische Infektionskrankheiten, experimentell ausgelöste Amyloidose). L a t v a l a h t i (36) hat einen Fall beschrieben, bei dem chronisch-allergische Hyperglobulinämie angeblich als einzige Ursache der Amyloidose gefunden wurde. Nach S c h n e i d e r (62) liegt der Amyloidose stets eine Hyperimmunisierung zugrunde.

a) Ergebnisse der elektrophoretischen Untersuchung. Gleichzeitig mit der Hyperglobulinämie tritt eine Reduktion der Albumine ein.- Bei experimenteller Amyloidose sind in einer akuten Phase - vor Ablagerung des Amyloids - die α-Globuline stärker vermehrt. Danach erfolgt während des Übergangs zur chronischen Phase, der wahrscheinlich mit dem Beginn der Amyloidablagerung zusammenfällt, ein Anstieg der β-Globuline. Sie bleiben auch in der Folgezeit vermehrt. Das Verhalten der γ-Globuline, die ebenfalls vermehrt sind, wechselt von Tier zu Tier. Auch beim Einzeltier bestehen Unterschiede in der Stärke der Produktion; auch nach Ablagerung des Amyloids sind die γ-Globuline vermehrt nachzuweisen. Hierin gleicht die Amyloidose einem chronischen Entzündungszustand. S c h n e i d e r (62) beobachtete bei experimenteller Erzeugung von Amyloid zu keiner Zeit ein Erliegen der Proteinsynthese. γ-Globuline waren stets, wenn auch in wechselnd starker Menge, im Blut vorhanden. Er vermutet, daß während der amyloiderzeugenden Behandlung auch das amyloide Eiweiß im Blute kreist.

b) Zur Frage der Paraproteinbildung bei Amyloidose. Im Gegensatz zur Paramyloidose sind beim Amyloid keine

fehlgebildeten Globuline, wie z.B. der Bence-Jones'sche Eiweißkörper bei der das Myelom begleitenden Paramyloidose, nachzuweisen.-Ob die Amyloidose als Paraproteinose erklärt werden kann, wird diskutiert (F r e n g e r et al. 21, L a t v a l a h t i 36, P e r ä s a l o 52, L e t t e r e r 38). Nach L e t t e r e r (39) ist ein Paraprotein bei der Amyloidose und wahrscheinlich auch bei der Paramyloidose nicht als der die Krankheit verursachende Faktor anzunehmen.

S c h n e i d e r (62) fand bei Untersuchung der Bluteiweiße experimentell amyloidkranker Tiere weder papierelektrophoretisch noch durch Salzausfällung qualitativ veränderte Stoffe (sog. plasmafremde Proteine). Ebenso ergab sich weder bei immunelektrophoretischer Untersuchung noch bei immunologischer Untersuchung mit der Agargeldiffusionsmethode ein Anhalt für das Vorliegen qualitativ vom Normalserum verschiedener Globuline.

c) Vermehrung der α_2-Globuline bei Amyloidose.
Die meisten Autoren haben eine Vermehrung der α_2-Makroglobuline beschrieben (F r e n g e r et al. 21, L a t v a l a h t i 36, M i s s e n 46).- F r e n g e r (21) fand bei Untersuchung zweier Fälle von sekundärer Amyloidose (bei PCP) Hyperglobulinämie und Plasmocytose. Elektrophoretisch und immunelektrophoretisch wurde dabei ein stark vermehrtes α_2-Makroglobulin, das zugleich ein typisches Glykoprotein ist, differenziert. Dies Glykoprotein ist nach Ansicht des Autors möglicherweise Vorbedingung für die Entstehung einer Amyloidose. Entscheidend können sowohl Konzentration als auch Polysaccharidgehalt sein.
Nach Auffassung S c h n e i d e r s (62) ist das (im Experiment) vermehrte Auftreten des α_2-Makroglobulins jedoch uncharakteristisch und in derselben Weise bei Entzündungen und Tumorbefall sowie menschlichen Nephrosen vorhanden.

d) Verhalten der Immunglobuline. L e t t e r e r (39) konnte in den amyloiden Ablagerungen mit Hilfe fluoreszierender Antikörper Antigen-Antikörper-Komplexe nachweisen. Eine ursächliche Rolle kommt diesem Immunitätsphänomen seiner Meinung nach jedoch nicht zu. Die Reaktion des amyloiden Eiweißkörpers mit dem für das Versuchstier spezifischen Antikörper-Globulin bedeutet nur, daß die Amyloidablagerung Globulinnatur hat.-
Bei immunelektrophoretischer Untersuchung fand F r e n g e r (21) keine Beziehung der Antikörperproduktion zur Amyloidose. T e i l u m (82) nimmt an, daß die Amyloidbildung nicht notwendigerweise mit einer "Stimulation des antikörper-produzierenden Mechanismus" zusammenhängt. Dies zeigt sich darin, daß experimentelle Amyloidose auch durch Stoffe nicht antigener Natur (metallische Kolloide) ausgelöst werden kann.
Die Möglichkeit, daß immunologische Prozesse eine Rolle bei der Amyloidbildung spielen, wurde von S c h n e i d e r (62) untersucht. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

1. In der Immunelektrophorese finden sich während und nach der Amyloidausfällung überwiegend quantitative Veränderungen der Immunglobuline: γ-, β_1-, β_2-Globuline, C-reaktives Protein und Haptoglobulin. Die Vermehrung dieser Stoffe ist von wechselnder Stärke.
   Ein Teil der Amyloidsubstanz kommt aus dem Blut und ist mit den Immunglobulinen des Serums identisch. Diese sind auch in den amyloiden Ablagerungen nachzuweisen.

2. Der Amyloidentstehung liegen besondere immunologische Reaktionen zugrunde: bereits vor der Amyloidausfällung werden im Lebergewebe Isoantikör-

per nachweisbar. Isoantikörper gegen Niere und Milz werden erst nach der Amyloidablagerung freigesetzt.

VIII. Aetiologie und Pathogenese

Obwohl die Amyloidose seit über 100 Jahren bekannt ist, sind Ursache und Mechanismus der Amyloidbildung bis heute noch nicht aufgeklärt. Es gibt kein Mittel zur Verhütung bzw. zur kausalen Behandlung der Amyloidose.- In allen bisher aufgestellten Theorien über die Amyloidgenese wird ein Zusammenhang mit dem Eiweißstoffwechsel angenommen. - L e t t e r e r (37) hatte bereits 1926 die Amyloidose als eine Eiweißstoffwechselstörung angesehen.

a) Ursachen der Amyloidbildung

1. Erschöpfungszustand des RES. Nach Ansicht L a t v a l a h t i s (36) und P e r ä s a l o s (52) stellt die Amyloidausfällung einen Erschöpfungszustand des RES dar. Durch langdauernde Überforderungen (chronische Krankheiten, längere Zufuhr von Antigenen im weiteren Sinne des Wortes) wird das RES überstimuliert. Die Antikörperbildung wird unzureichend. Die anfängliche Hypertrophie und Hyperplasie der zum RES gehörenden Teile (z.B. Milz und Leber) kehrt sich in Atrophie und Nekrose um. Ein dauernder Antigen-Überschuß im Blut resultiert. Die Antigen-Antikörper-Reaktion erfolgt schließlich als Amyloidausfällung am Ursprungsort der Antikörper.
2. Auto-Antikörperbildung bei parabiotisch lebenden Tieren. L e t t e r e r (42) untersuchte parabiotisch lebende Tiere auf Amyloidbildung. Weder

rein homozygote noch heterozygote Tiere entwickelten Amyloid. Die heterozygoten gingen in kurzer Zeit an einer Intoxikation zugrunde.- Amyloidbildung fand lediglich bei relativ homozygoten (Bruder-Schwester-Verhältnis) statt. Die "falsche Parabiose" dieser Tiere ist durch eine fibrinoide Zone an der Trennungsstelle, also eine Gewebsveränderung, verursacht. In diesem Gewebe werden Auto-Antigene gebildet. Gabe von Zytostatica sowie Milzexstirpation verhindern die Amyloidbildung nicht.

A r r a s und T h i e r f e l d e r (2) kamen zu der Feststellung, daß Parabiose genetisch gleicher Tiere nicht zur Amyloidbildung führt. Eine Eiterung, die entweder infolge genetischer Differenz bei Heterozygoten oder unabhängig von der Parabiose bei Homozygoten auftritt, führt zur Amyloidbildung. Genetisch nicht genügend reine Tiere erkranken spontan, aufgrund einer Antikörper-Reaktion, an allgemeiner Amyloidose.

Die Amyloidentstehung bei Parabiose ist ein weiterer Hinweis für die Bedeutung immunologischer Reaktionen bei der Genese des Amyloids. A r r a s und T h i e r f e l d e r (2) wiesen nach, daß der Amyloidbefall von der Stärke der immunbiologischen Reaktion und Eiterung an der Vereinigungsstelle abhängig ist.

Eine Vielzahl von Faktoren, die entweder von zentraler Stelle auf das RES wirken (Nebennierenrinden-Hypophysen-System) oder eine Kontrolle über die Tätigkeit der reticulo-endothelialen Zellen aus-

üben (Antagonismus Corticosteroide-Ascorbinsäure), sind an der Amyloidgenese mitbeteiligt. Vitamin-C-Mangel fördert beispielsweise bei Versuchstieren wie bereits erwähnt die Amyloidbildung.

b) Mechanismus der Amyloidablagerung

L e t t e r e r (39) unterscheidet bei der Amyloidablagerung humoral-pathologische und gewebe-pathologische Faktoren. Die gewebliche Komponente wurde von M i ß m a h l (47) als Veränderung der Reticulumfaser experimentell festgestellt. In diese sind normalerweise Lipoide gerichtet eingelagert, was die schwache Doppelbrechung erklärt. Durch die Lipoide werden die Elementarfibrillen verkittet. In der Kittsubstanz sind aber noch Spuren eines neuraminsäurehaltigen Mucopolysaccharids enthalten. Die Glykoproteide der Amyloidsubstanz haben dazu eine besondere Affinität. Daraus resultiert die Neigung der Kittsubstanz der Elementarfibrillen, sich mit der Amyloidsubstanz zu polymerisieren. Diese Reaktion wird durch eine verstärkte Oberflächenaktivität bei Immunisierungsprozessen begünstigt (S c h n e i d e r, 62). Bevor das Amyloid histologisch sichtbar wird, schwinden die Lipoide aus den Fasern. An ihrer Stelle werden die amyloiden Eiweißmicellen abgelagert. Die Doppelbrechung wird dadurch verstärkt. Der Lipoidschwund ist durch Cortison oder Eiweißinjektionen zu beeinflussen (M i ß m a h l, 47).

c) Entstehung des Amyloids

Unterschiedliche Auffassungen herrschen darüber, ob die Amyloidablagerung von bestimmten Zellen her oder aus dem strömenden Blut erfolgt.

Eine einfache Ablagerung überschüssiger Eiweißmassen wird heute abgelehnt. Nach den Untersuchungen S c h n e i d e r s (62) stellt das Amyloid ein körpereigenes Produkt dar.- P i r a n i (53) nimmt an, daß bei vergrößerter Löslichkeit der Grundsubstanz Eiweißstoffe aus dem Bindegewebe herausgelöst werden. Er hält das Glykoprotein, das bei der Depolymerisation von Bindegewebe entsteht, dann im Blut kreist und an anderer Stelle ausgefällt wird, für Amyloid.- S c h n e i d e r (62) fand eine unterschiedliche Zusammensetzung der Amyloid-Glykoproteide und der Mucopolysaccharide der Bindegewebsgrundsubstanz (z.B. geringerer Hexosamingehalt der Amyloid-Glykoproteide). Das Amyloid muß demnach an anderer Stelle entstehen.

Nach Ansicht L e t t e r e r s (39,42) wird Amyloid humoral gebildet. Es tritt erst auf, wenn die antikörper-produzierenden Organe oder -teile geschädigt oder nicht mehr vorhanden sind. Das Amyloid steht dem Serumglobulin nahe, ist aber mit großer Wahrscheinlichkeit kein Paraglobulin.

Mit elektronenoptischen und histochemischen Methoden wurde von T e i l u m (81) und H j o r t und C h r i s t e n s e n (32) eine zelluläre Produktion in allen zum reticulo-endothelialen System gehörenden und bestimmten anderen Zellen mesenchymaler Herkunft nachgewiesen. Nach den Untersuchungen T e i l u m s (81) erfolgt die Amyloidbildung in Plasmazellen, Reticulumzellen der Milz, in den Kupffer'schen Zellen der Lebersinusoide, in den Endothelzellen der Glomerulumschlingen sowie in den Adventitia-Zellen der Gefäße. Diese Zellen antworten normalerweise auf schädliche Reize von

außen (z.B. Bakterientoxine) mit Proliferation. In diesem aktiven Stadium sind sie pyroninophil, d.h. sie enthalten gesteigerte Mengen Ribonucleinsäure im Cytoplasma. Wird die zelluläre Proliferation verhindert, beispielsweise experimentell durch Überstimulation oder ACTH- oder Cortisongabe, so tritt vermutlich eine Störung eines bestimmten Enzymsystems ein, und in den Zellen findet vermehrt eine Sekretion eines polysaccharidhaltigen Globulins statt. Dieser Stoff lässt sich mit der PAS-Methode als granuläre oder globuläre Ablagerungen nachweisen, die Zellen werden PAS-Zellen genannt. Es gibt auch Übergangsformen, sog. intermediate cells, in deren Cytoplasma die granulären Ablagerungen zu sehen sind. Sie haben einen blassen pyroninophilen Cytoplasma-Saum.

T e i l u m (81) hält die PAS-Zellen für den eigentlichen Ort der Amyloidbildung. Gleichzeitig sind sie auch Ursprungsort der Serum-Glykoproteine und Mucoproteine. Die abnorm hohe Konzentration dieser Stoffe bei Amyloidose wird als Begleiterscheinung aufgefasst.

S c h n e i d e r (62) fand ebenfalls eine Produktion von Amyloid in den PAS-Zellen. Jedoch stehen nach seiner Ansicht die PAS-Zellen und die Amyloidablagerungen in keinem Verhältnis zueinander: einerseits sind oft die amyloiden Ablagerungen größer, als der Zahl der proliferierten Mesenchymzellen entspricht, andererseits gibt es Zellproliferationen ohne Ablagerungen. Der Autor nimmt deshalb an, daß eine Ablagerung auch vom strömenden Blut her erfolgt. Er wies nach, daß die Wände der Lebersinusoide und der Glomerulumschlingen von Plasma-Flüssigkeit passiert werden können. Auf diese Weise ist eine Ablagerung aus dem Blut in Leber und Niere möglich.

B. Neuere Angaben über die primär-chronische Polyarthritis (PCP)

I. Begriffsbestimmung: primär und sekundär chronische Form

Man unterscheidet eine primär und sekundär chronische Polyarthritis. Jedoch ist die Konzeption der sekundär-chronischen Polyarthritis umstritten. Sie nimmt eine Zwischenstellung zwischen dem rheumatischen Fieber und der PCP ein. Als Unterscheidungsmerkmal gegenüber der primären Form werden frühere Manifestation (bei der PCP Maximum des Beginns zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr), andere blutchemische Befunde und verschiedenartiger Krankheitsverlauf angegeben. Während der Beginn der sekundären Form dem rheumatischen Fieber ähnlich ist, nähert sie sich später mehr der typischen chronischen Form.
Die sekundär-chronische Form stellt nach S e i f e r t und T i c h y (65) den Antistreptolysintyp des chronischen Rheumatismus dar. Dabei ist der Antikörper-Titer gegen β-hämolysierende Streptokokken A erhöht und der Rheumafaktor kann nicht nachgewiesen werden. Die Herzbeteiligung verläuft unter dem Bild einer Endocarditis wie beim rheumatischen Fieber.- F r e n g e r (21) faßt die sekundär-chronische Polyarthritis als aus einer hyperergisch-allergischen Reaktionslage heraus entstanden auf, während die primär-chronische Polyarthritis seiner Ansicht nach eine Bindegewebskrankheit darstellt.

II. Primär-chronische Polyarthritis

a) Diagnostische Kriterien

Für die PCP wurden von der American Rheumatism Association (ARA) elf diagnostische Kriterien aufgestellt. Dazu gehören sechs klinische Befunde:

1. Morgensteifigkeit,
2. Bewegungs- und Druckschmerz in mindestens einem Gelenk,
3. Schwellung mit Weichteilverdickung oder Erguß in einem Gelenk,
4. Schwellung eines weiteren Gelenkes,
5. symmetrische Schwellung von Gelenken und
6. subkutane Knoten.

Die weiteren fünf Kriterien sind Laboratoriumsbefunde:

7. typische Veränderungen im Röntgenbild,
8. positive Agglutinationsreaktion mit Nachweis des Rheumafaktors,
9. herabgesetzter Mucingehalt der Synovialflüssigkeit,
10. bestimmte histologische Veränderungen an den Gelenken und
11. charakteristische histologische Befunde in den subkutanen Knoten.

Bei dieser Krankheit lassen sich fünf charakteristische Stadien der Gelenkveränderung und der Funktionsstörung feststellen. Frauen werden drei mal häufiger von ihr befallen als Männer (L a n g, 35).

b) Pathologie

Pathologisch-anatomisches Leitsymptom der PCP ist die progressive abakterielle Entzündung zahlreicher Gelenke (H a m p e r l 28, H e i l m e y e r 31, L a n g 35, T h u r n e r 84).
Sie beginnt an der Synovialmembran mit Ödem, Gefäßhyperämie, Hypertrophie und Palisadenbildung der Synovialzellen. An der Oberfläche der Membran und im Interstitium des Synovialgewebes wird Fibrin abgelagert. Unspezifisch ist die Zellinfiltration der Synovialmembran. Sie besteht aus Plasmazellen, Lymphozyten oder

Histiozyten. Es bilden sich lymphoide Knötchen. Diese können mit dem Knochen verwachsen. Die subkutanen Knoten, die bei allen rheumatischen Krankheiten gebildet werden, sind ähnlich zusammengesetzt. Diese subkutanen Knoten unterscheiden sich von denen beim rheumatischen Fieber durch eine zentrale Zellnekrose. Ihre Bildung erfolgt hauptsächlich perivaskulär. Die Sekretion einer anomal zusammengesetzten Synovia mit herabgesetztem Mucingehalt wird als "dyskretorische Synovialopathie" bezeichnet (T h u r n e r, 84). Die Zerstörung des Knorpels und später auch des Knochens, beides als Folge mangelhafter Ernährung der entsprechenden Zellen wird darauf zurückgeführt. Charakteristisch für die PCP ist das Einwachsen von subsynovial gebildetem Bindegewebe in Knorpel und Knochen. So kommt es zu Gelenksteife und Zerstörung der Gelenkstrukturen.

c) Experimentelle PCP

Experimentell läßt sich zwar kein der PCP analoges Krankheitsbild bei Tieren hervorrufen, jedoch wurden bei Mäusen durch langdauernde Zufuhr von β-hämolysierenden Streptokokken ähnliche Gelenkveränderungen, Serumeiweißveränderungen sowie Agglutinationsreaktionen induziert. Die Gelenkveränderungen bestanden in Ödem der Synovialis, Verquellung der kollagenen Fibrillen, kleinzellig-mononukleärer Infiltration, Vermehrung großer Mesenchymzellen und Zerstörung des Knorpels durch Mesenchym. Elektrophoretisch fanden sich Hypalbuminämie sowie leicht erhöhte α-und stark erhöhte β- und γ-Globulinwerte. Die Hammelblutkörperchen-Agglutination war, als Zeichen einer spezifischen Agglutinationsreaktion (s.u.), positiv (G e r m e r et al. 25). Außer durch Bakterien konnten PCP-ähnliche Veränderungen auch durch Sensibilisierung mit

Fremdeiweiß ausgelöst werden. Besonders wichtig im Hinblick auf die Amyloidgenese erscheint der Befund (bei experimenteller Polyarthritis) einer Zunahme der Doppelbrechung sowohl der kollagenen Fasern der Gelenkkapseln als auch der reticulären Fasern der Lebersinusoidwände. Ein nachgewiesener Lipoidschwund an diesen Stellen weist in dieselbe Richtung (M i ß m a h l, 47).

d) Serologie

1. Unspezifische Veränderungen. Ausdruck der Dysproteinämie bei PCP sind Hypalbuminämie und Hyperglobulinämie. Besonders vermehrt sind β- und γ-Globuline. Die serologischen Reaktionen ermöglichen eine gewisse Unterscheidung in frisch-entzündliches Geschehen und chronisch-entzündliches Stadium. In der "akuten Phase" sind α_2- und β-Globuline vermehrt. Bestimmte Fraktionen letzterer werden durch eine positive CRP-Reaktion nachgewiesen. (Das C-reaktive Protein präzipitiert bestimmte Pneumokokken-Stämme. Es ist ein unspezifisches Lipoprotein.)
S c h n e i d e r (62) führt an, daß allgemein bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, die mit Sensibilisierung einhergehen, oder hyperergisch bedingten wie der PCP die Immunglobuline der β-Fraktion verstärkt auftreten. Der Antikörper-Titer gegen β-hämolysierende Streptokokken A (Antistreptolysintiter) ist in den PCP-Seren niedriger als beim rheumatischen Fieber, jedoch höher als in Normalseren (M ü l l e r, 50).

2. Spezifische Veränderungen des Serums.

Rheumafaktor

Als derzeit wichtigstes Kriterium für die Diagnose und Differentialdiagnose hinsichtlich anderer rheumatischer und Bindegewebskrankheiten gilt der Rheumafaktor (RF;

R a g n a n 55, S c h o e n 63). Sein Titer ist außer bei der PCP nur beim Lupus Erythematosus und bei Psoriasis mit Gelenksymptomen erhöht. Er tritt nur bei der progredienten Form des Leidens auf.

Chemisch-physikalische Natur. Die chemisch-physikalische Natur des RF wurde von S v a r t z und S c h l o s s m a n n weitgehend aufgeklärt (73-76, M ü l l e r 50). Der RF liegt in der Makroglobulinfraktion S_{20} mit dem Sedimentationskoeffizienten ~18,7 S vor. Von dieser unterscheidet er sich durch die Fähigkeit, mit der γ-Globulinfraktion 7 S Komplexe zu bilden. In dieser gebundenen Form, mit einem Sedimentationskoeffizienten von 22 S, ist er im Organismus vorhanden. Bei immunelektrophoretischer Untersuchung findet sich der Rheumafaktor in der β_2-M-Globulinfraktion.

Chemische Struktur. Die chemische Zusammensetzung entspricht weitgehend der des normalen 19 S-γ-Globulins. Der RF hat einen hohen Polysaccharidgehalt (ca. 10%), der Gesamt-N-Gehalt ist gegenüber der Norm erniedrigt. Der Gehalt an Aminosäuren ist niedriger als bei den entsprechenden Eiweißstoffen, dagegen ist der Cystin- und Glutaminsäure-Anteil erhöht.

Eigenschaften. Der RF zeichnet sich durch Kältepräzipitierbarkeit und Haemagglutination aus. Die Eigenschaft, mit verändertem Globulin (und zwar ausschließlich mit Globulin) zu reagieren, wird zu den klinischen Nachweisverfahren herangezogen. Prinzipiell handelt es sich darum, durch Agglutination (der RF kann bei Erythrozyten, Bakterien oder auch künstlichen Partikeln Agglutinationsreaktionen auslösen) die Reaktion des RF mit dem Globulin sichtbar zu machen.

Nachweismethoden. Beim Waaler-Rose-Test wird durch die Einwirkungen von Kaninchen-Antiglobulin auf Hammelerythrozyten eine Antigen-Antikörper-Reaktion herbeigeführt. Hierdurch werden die Erythrozyten sensibiliesiert und das Antiglobulin verändert. Dieses wirkt nunmehr als Ambozeptor, indem es mit dem RF reagiert.- Die artspezifischen Antikörper in dem Patientenserum wurden vorher durch Adsorption an nicht-sensibilisierte Hammelerythrozyten entfernt. Als Grenzkonzentration für den Nachweis einer PCP wird, bei Ausschluß anderer möglicher Krankheitsursachen (Lupus Erythematosus) ein Titer von 1:32 angegeben. S v a r t z und S c h l o s s m a n n (73-76) modifizierten diesen Test (und zwar durch vorherige Adsorption von Heteroagglutininen) und fanden dann 95% positive Ergebnisse in den Seren von PCP-Patienten. In der Literatur schwanken die Angaben über positive Waaler-Rose-Tests bei PCP zwischen 70 und 90%. Der Titer des RF ist im aktiven Stadium der Krankheit besonders hoch. Er ist durch Cortison und ACTH nicht zu beeinflussen.

Heute wird meist der Latex-Fixationstest (LFT), als Latex-Tropfentest, angewandt. Dabei wird der RF an synthetisch hergestellte, einheitlich große und mit γ-Globulin beladene Latexpartikel angelagert. Ist das Patientenserum RF-positiv, so tritt eine Agglutination der Latexpartikel ein.

Außer der Haemagglutinationsreaktion und solcher von Bakterien und künstlichen Partikeln werden auch Präzipitationsreaktionen mit γ-Globulin, Inhibitionstests und Adsorptionstests zum Nachweis des RF verwandt.- Dem Inhibitionstest liegt die Beobachtung zugrunde, daß Agglutination von Hammelerythrozyten mit einem bekannt RF-positiven Serum durch Zugabe der Euglobulinfraktion eines Normalserums unterdrückt

werden kann. Eine solche Hemmung tritt bei Zugabe der Euglobulinfraktion eines RF-positiven Serums nicht ein.

Entstehungsmechanismus des RF. Der Faktor wird in den Plasmazellen des entzündeten Synovialgewebes und in den Lymphknoten gebildet (M ü l l e r, 50).- Nach neueren Untersuchungen wird die Bildung des RF und bestimmter Antikörper in den PAS-Zellen des aktiven Mesenchyms vermutet.
Er wird als Sekundärphänomen, nicht als aetiologischer Faktor bei der PCP gewertet. S v a r t z und S c h l o s s m a n n (76) entwickelten an Hand von Experimenten an Kaninchen folgende Entstehungstheorie: Mikroorganismen, etwa Streptokokken der Gruppe B, veranlassen in einem entsprechend veranlagten Organismus abnormale enzymatische Prozesse. Wahrscheinlich bilden die durch Bakterien geschädigten Zellen (Fibroblasten,Plasmazellen u.a.) neue Enzyme. Diese induzieren ihrerseits die Bildung von Makroglobulinen, die den RF enthalten. Der RF ist demnach kein echter Antikörper.

Stellung im Verlauf der PCP. Der RF wirkt weder auf Bakterien noch auf Grundsubstanz (M ü l l e r, 50). Er entwickelt sich sekundär durch die Einwirkung von Antigen-Antikörper-Komplexen, wahrscheinlich wirkt dabei das veränderte Antikörper-Globulin auslösend. Der Zeitpunkt seiner Entstehung im Verlauf der Erkrankung ist nicht eindeutig anzugeben. Er kann sowohl als Folge der ersten Bildung von Antikörpern gegen exogene Antigene als auch nach Einwirkung von Autoantikörpern auf das Gelenkbindegewebe gebildet werden.
Die pathogenetische Bedeutung des RF ist unklar. Der Grad der Gelenkveränderungen ist unabhängig von der Titerhöhe des RF.

Auto-Antikörper

Die Auto-Antikörper, die bei der PCP beobachtet werden, sind spezifisch gegen Gelenkbindegewebe gerichtet. Sie gehören zu den γ-Globulinen und haben in der Immunelektrophorese eine einheitliche Präzipitationslinie. Für den charakteristischen chronischen Verlauf der Krankheit spielen sie die entscheidende Rolle: die Autonomie des Krankheitsprozesses wird durch Auto-Antikörper unterhalten. - Sie haben jedoch keine prognostische Bedeutung, da sie in allen fortgeschrittenen Stadien der Krankheit in gleichmäßiger Menge vorkommen. Der Titer des Rheumafaktors dagegen ist in der akuten Phase erhöht. - Die Bildung von Auto-Antikörpern ist durch Corticosteroide nicht zu unterdrücken. Mit dem später zu beschreibenden Antiglobulin-Konsumptionstest wurde bewiesen, daß Auto-Antikörper bei milderem Verlauf der PCP signifikant seltener vorkommen (S t e f f e n, 72). Man teilt die Auto-Antikörper in zwei Typen ein (M ü l l e r, 50):

Die des Typ I sind gegen einen aus geschädigten Zellen freigesetzten Stoff gerichtete Auto-AK (= S c h m i d t (61): Typ II, P r e s s m a n n und S h e r m a n (54): "non localizing antibodies").

Die des Typ II sind gegen einen in geschädigten Zellen oder an Zellmembranen befindlichen Stoff gerichtete Auto-AK (= Typ I von S c h m i d t (61), "localizing antibodies" von P r e s s m a n n und S h e r m a n (54)).

Nachweis. Der wichtigste Nachweis für die Auto-AK Typ II ist der Antiglobulin-Konsumptionstest (S t e f f e n, 71). Hierbei wird geprüft, ob sich an ein Gewebshomogenat Auto-AK

binden lassen. Als Maßsystem dient ein Antiglobulin-Serum (Coombs-Serum). Es wird dem Gewebshomogenat nach dessen Inkubation mit Patientenserum zugesetzt. Waren Auto-AK vorhanden, so werden aus dem Coombs-Serum Antiglobulin-Antikörper verbraucht. Der Titer des Coombs-Serums an Antiglobulin-Antikörpern sinkt. Der Titer wird vor und nach Zusatz zum Gewebshomogenat durch sensibilisierte Erythrozyten bestimmt. Die Titerdifferenz wird angegeben. (Unspezifisch an das Gewebshomogenat gebundene Serumproteine werden unmittelbar nach der Inkubation mit Patientenserum entfernt).
Der Nachweis freier Auto-AK im Serum wird dadurch erschwert, daß sich zirkulierende Auto-AK sehr schnell an das Gewebe binden. Nur ein Überschuß erscheint im Serum (M ü l l e r , 50).

Wirkungsweise. Es wird angenommen, daß Auto-AK vom Typ II in der akuten Phase bei exsudativen Prozessen zur Reaktion kommen. - Typ I-Auto-AK dagegen rufen Gewebsschäden (fibrinoide Verquellungen der Synovia, ödematöse Quellungen des Knorpels) hervor.

Entstehung. Die Betrachtung der Entstehungsweise der Auto-AK leitet über auf das allgemeine Gebiet der Aetiologie und Pathogenese der PCP. Man nimmt an, daß beim Vordringen des wuchernden Bindegewebes in den Knochen in den als Reaktion darauf gebildeten lymphoiden Knötchen die Auto-AK-Bildung stattfindet (L a n g, 35). Die entsprechenden Antigene stammen aus der pathologisch veränderten Synovia.
Für die Entstehung gibt es verschiedene Auffassungen: Einerseits ist denkbar, daß die embryonal erworbene Immuntoleranz gegen autologe Antigene bei bestimmten Individuen auf Grund von Mutation oder ererbter Anomalität des antikörper-produzierenden Gewebes fehlt

(B u r n e t, 9). Andererseits ist eine Modifikation körpereigener Stoffe unter exogenen Einflüssen, wie z.B. Bakterien oder Viren möglich. Hierbei ist wiederum eine ererbte Hyperreaktivität ausschlaggebend (G r a b a r, 26). Für die Struktur der Auto-Antigene kann angenommen werden, daß Gewebe und Bakterien zusammen die Vollantigene darstellen (C a v e l t i, 10), oder auch, daß die nach Gewebsschädigung bei Zellzerfall freiwerdenden Stoffe die Auto-Antigene sind. Die Auto-AK können in induzierte und autologe Antikörper aufgeteilt werden.

e) Das Autoaggressionsprinzip als wichtiges Merkmal der PCP

Das Autoaggressionsprinzip eröffnet neue Gesichtspunkte für die Pathogenese der PCP. Von Bedeutung ist dabei die Fähigkeit des Mesenchyms, autoantigen zu werden. Auslösend wirken bei der PCP wiederholte Infekte oder Traumen. Die im Erbgefüge festgelegte abnorme Reaktionsbereitschaft des antikörper-produzierenden Gewebes (Hyperreaktivität) erklärt die Bildung von Auto-AK. - Zweifellos hat ein Erbfaktor bzw. eine Anomalie des Erbgutes Einfluß auf die Genese der PCP. Für die Gewebsschäden sind jedoch nicht nur Auto-AK verantwortlich zu machen. Die PCP kann auch bei Patienten mit

A-γ-Globulinämie auftreten.

f) Aetiologie und Pathogenese

1. M ü l l e r (50) hat folgende Hypothese über Aetiologie und Pathogenese der PCP aufgestellt :

I. Phase. Durch wiederholte Infekte mit darauf folgender Antikörper-Bildung wird das mesenchymale Gewebe verändert. Der Rheumafaktor wird teilweise schon in dieser Phase gebildet.

II. Phase. Gegen das veränderte mesenchymale Gewebe werden Auto-AK (Typ II) gebildet. Gleichzeitig entsteht eine Allergie vom verzögerten Reaktionstyp gegen das veränderte Gewebe, die nachgewiesen werden kann. Der Nachweis der Antikörper ist dagegen schwierig. Die

III. Phase wird durch den Gewebsschaden, nämlich fibrinoide Verquellung und ödematöse Knorpelquellung gekennzeichnet. Oft ist erst jetzt der Rheumafaktor nachzuweisen.

IV. Phase. Die Autonomie des Krankheitsprozesses ist voll ausgebildet. Bei der progredienten Form induzieren die umgewandelten Gewebsbestandteile die Auto-AK-Bildung. Für die zyklische Form ist jeweils ein neuer, von außen kommender Antigen-Reiz erforderlich, um die Auto-AK-Bildung in Gang zu bringen.

2. Weitere aetiologische und pathogenetische Faktoren

Die Bedeutung von Infekten, besonders solchen mit Streptokokken, wird diskutiert. Einerseits wird die Wichtigkeit langdauernder Bakterienzufuhr mit entsprechender Wirkung auf das reticulo-endotheliale System und anschließender Sensibilisierung betont (G e r m e r et al., 25). Andererseits wird die Bedeutung von Bakterien als sekundär für die Pathogenese angesehen. Die Fokalinfekte wirken nur im Sinne einer Umstimmung und Sensibilisierung bei der Entstehung einer PCP mit. Das Krankheitsgeschehen wird später autonom infolge von Auto-AK-Bildung (D i t t m a r 13, H e i l m e y e r 31).

III. Die PCP im Rahmen der Kollagenkrankheiten

In neuerer Zeit wird die PCP zu den Bindegewebskrankheiten gerechnet (F r e n g e r et al. 21, L e t t e r e r 41).

Von K l e m p e r e r (33, 34) wurden 1942 bestimmte Erkrankungen des Bindegewebes unter dem Namen "Kollagenkrankheiten" zusammengefaßt. Es handelt sich um aetiologisch unklare Krankheiten, die sich klinisch und pathologisch voneinander unterscheiden. Zu den Kollagenosen im eigentlichen Sinne gehören: der systematische Lupus Erythematosus (SLE), die PCP, Sklerodermie, Periarteriitis nodosa und Dermatomyositis. Es handelt sich stets um Systemerkrankungen. Bindegewebsveränderungen eines einzelnen Organs, wie z.B. der Niere, können deshalb nicht als Kollagenosen bezeichnet werden.
Einheitlich für alle Krankheiten dieses Komplexes ist die Bindegewebsveränderung und zwar die der Intermediärsubstanz. Die Ursachen der Schädigung sind verschieden für die verschiedenen Krankheiten. Die Veränderungen können allergisch bedingt sein. Neben dem schädigenden Agens ist die Reaktionslage des Organismus von Bedeutung. Als Beispiel sei das Autoaggressionsprinzip bei der PCP genannt. Die Reaktionsweise ist für alle Kollagenkrankheiten die gleiche. Das Bindegewebe wird durch Ablagerung fibrinoiden Materials geschädigt. Gleichzeitig findet eine Degeneration der Kollagenfasern statt. Die Herkunft des fibrinoiden Materials, das sich oft nur färberisch wie Fibrin verhält, ist für die einzelnen Krankheiten verschieden (A l b e r t i n i und V o g e l, 1). Es kann aus alteriertem Kollagen, nekrotischer Muskulatur oder alterierter Bindegewebsgrundsubstanz bestehen. Auch in den Gefäßen wurden fibrinähnliche Ablagerungen nachgewiesen (H e g g l i n, 30). Hieraus wurde geschlossen, daß die Substanz vor ihrer Ablagerung im Blut vorhanden sein muß. Für den systematischen Lupus Erythematosus steht fest, daß das fibrinoide Material aus dem Zellzerfall stammt. Hier liegt eine Nucleoprotein-Stoffwechselstörung vor. Bei der PCP gehen

die Ablagerungen wahrscheinlich aus depolymerisierter Bindegewebsgrundsubstanz, z.T. auch aus abgebauten Kollagenfasern hervor.

a) Symptomatologie der Kollagenosen

Die Symptomatologie ist entsprechend der weiten Verbreitung des Bindegewebes vielfältig. Allgemein ist für alle derartigen Erkrankungen eine Gelenkbeteiligung. Von den inneren Organen sind in wechselndem Maße Herz- und Gefäßsystem, Lungen, Gastro-Intestinalsystem sowie die Nieren betroffen. Die Zusammensetzung des Blutes ist meist verändert (H e g g l i n, 30).- Gemeinsam ist das therapeutische Ansprechen auf Corticosteroid-Behandlung. Die Übergänge zwischen den einzelnen Krankheiten sind fließend.

b) Die visceralen Symptome der PCP

In diesem Zusammenhang ist es verständlich, daß die PCP heute als eine Gesamtheit von organischen Veränderungen angesehen wird (S c h e i f f a r t h et al. 60). In der englischen Bezeichnung "rheumatoid disease" - gegenüber "rheumatoid arthritis" (O r u i c k s h a n k, 11) - wird dies deutlich.
An dieser Stelle seien einige Organe aufgezählt, über deren Beziehung zur PCP in letzter Zeit neue Erkenntnisse gewonnen wurden oder deren Beteiligung diskutiert wird.

1. Von besonderer Bedeutung für den Verlauf der Krankheit wird eine Nierenbeteiligung angesehen. In einer Untersuchung von S ø r e n s e n (70) wird in 33,3% der PCP-Fälle Einschränkung der Nierenfunktion angegeben.

2. Eine Herzbeteiligung wird häufiger pathologisch als klinisch diagnostiziert (Editorials, 15, S m i d et al.68). Es handelt sich hier um Veränderungen,welche

von denen beim rheumatischen Fieber abzugrenzen sind. Alle drei Herzwandschichten können betroffen sein, jedoch sind besonders häufig die Herzklappen erkrankt.

3. Pulmonale Veränderungen sind als interstitielle Bronchopneumonie mit Pleuritis angegeben worden. (B r a u n s t e i n e r, 6).

Auch die Amyloidose wird von C r u i c k s h a n k als systematische Veränderung aufgefaßt (11).

C. Das familiäre mediterrane Fieber (FMF)

I. Allgemeine Angaben

Es handelt sich hier um eine hinsichtlich der Aetiologie und Pathogenese ungeklärte Krankheit. Das FMF ist gengebunden, also vererblich. Sein Vorkommen beschränkt sich auf Bewohner der Mittelmeerküste und benachbarter Gebiete (armenische Völkerstämme, Mittelmeerjuden, Auswanderer).

II. Klinik

Das klinische Bild des FMF ist gekennzeichnet durch Fieberanfälle von 12-24 stündiger Dauer (100%) sowie Bauchschmerzen (90%). Oft kommt es zu akuter Peritonitis. Zusätzlich können Pleuritiden (80%) und ein die Fieberanfälle begleitendes Exanthem (50%) auftreten. - Vier Fünftel der Patienten haben Gelenksymptome. Am häufigsten sind die kleinen Gelenke der unteren Extremitäten betroffen. Meist sind mehrere Gelenke zugleich erkrankt. Die Gelenkschwellungen sind vorübergehend und dauern in der Regel 1-3 Tage. Chronische Veränderungen resultieren daraus selten. Die Laboratoriumsbefunde sind bis auf Leukozytose, erhöhte Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit und Hyperfibrinogenämie normal.

Die Krankheit nimmt einen chronischen Verlauf. Eine hinzutretende Nierenbeteiligung entscheidet über den Ausgang. Das sich in den meisten Fällen entwickelnde nephrotische Syndrom führt zum Tod durch Urämie (F o x et al. 20).

III. Pathologie

Pathologisch-anatomisch hinterlässt die Krankheit keine Veränderungen. Der einzige pathologische Befund ist, sofern keine andere Krankheit vorgelegen hat, eine Amyloidose. Sie ist bei 40% der Fälle vorhanden. - Die Nierenbeteiligung bedeutet in den meisten Fällen Amyloidose.

IV. FMF und Amyloidose

Histologisch zeigt die Amyloidose das Bild der perireticulären Ablagerung und verhält sich damit wie eine typische sekundäre Amyloidose. Klinisch wie pathologisch-anatomisch jedoch fehlen die Verbindungen zur Grundkrankheit völlig. Es besteht keine Beziehung zwischen Anzahl, Dauer und Stärke der Anfälle von FMF und Auftreten von Amyloidose. Die Bezeichnung "primäre perireticuläre typische Amyloidose" kennzeichnet die Sonderstellung dieser Form. Sie kommt nach den Untersuchungen aller Amyloidosefälle in Israel während zehn Jahren in 30% der Fälle vor (S o h a r et al. 69).
Die Tatsache, daß das FMF eine genbedingte Krankheit ist, läßt an dieselbe Ursache für die Amyloidose und damit an eine Heredität auch letzterer denken. Das FMF ist rezessiv-autosomal vererblich. Der Gendefekt äußert sich in einer Stoffwechselanomalie. Man nimmt an, daß die Amyloidose durch denselben Defekt, d.h. durch eine

Veränderung desselben Gens, hervorgerufen wird. Hieraus ergeben sich folgende Unterteilungen:

1. Vom Genotyp ausgehend. Das voll ausgeprägte Bild: klinische Anfälle und Amyloidose kommt nur bei Homozygoten vor, während bei Heterozygoten nur eines dieser beiden Symptome im Genotyp angelegt ist. Weiter kann aus der Tatsache, daß heterozygote FMF-Kranke häufiger vorkommen als Amyloidose-Träger, geschlossen werden, daß das Erscheinen von Amyloid noch durch zusätzliche genetische oder Umgebungsfaktoren bestimmt wird.

2. Vom Phänotyp ausgehend. Bei gleicher Genstruktur können verschiedene Krankheitsbilder erscheinen. Dies ist die Grundlage für die Einteilung der FMF-Typen:

   Typ I- klinische Anfälle von FMF gehen der Amyloidose voraus,

   Typ II- die Amyloidose ist die erste oder einzige Manifestation der Krankheit.

   In Einzelfällen ist das Auftreten der einen Form (z.B. Anfälle von FMF) so verzögert, daß diese völlig verdeckt bleibt. Dies wurde an einer Gruppe von Patienten mit genetischer, ethnologischer und pathologisch-anatomischer Begründung nachgewiesen. Das Auftreten der beiden Krankheitsformen ist somit unabhängig voneinander (S o h a r et al. 69).

V. Folgerungen für die Amyloidgenese

Die Amyloidose wird in diesem Zusammenhang als genbedingte Stoffwechselanomalie und die Verbindung mit FMF als aus demselben Gendefekt heraus entstanden erklärt (Editorials, 14).- M i ß m a h l (49) teilt die erblichen

Amyloidosen, von denen bisher mehr als 600 Fälle bekannt sind, in drei Formen ein:

1. vorwiegende Nephropathie,
2. vorwiegende Myocardiopathie und
3. vorwiegende Neuropathie.

Dabei zeigen die beiden letzteren den peri-kollagenen, die erste Form den peri-reticulären Ablagerungstyp.

Keine Klarheit besteht über die Aetiologie der sogenannten sekundären und der idiopathischen Fälle von Amyloidose. Es kann sich dabei sowohl um sporadisch auftretende, genetisch festgelegte Amyloidosen als auch um Phänokopien handeln (M i ß m a h l, 49).

D. Zusammenhänge von PCP und Amyloidose

T e i l u m (83) kennzeichnet das Amyloid als Produkt einer gestörten Proteinsynthese mesenchymaler Zellen und stellt es zu den Kollagenosen.
Die Amyloidose tritt bei PCP gewöhlich in der sekundären, typischen Form auf. Sie kann aber gelegentlich auch als atypische Form mit Ablagerungen in Herz, Lunge, Muskel vorkommen (S k e l t o n, 67). G a m p (22) ist der Auffassung, daß Männer öfter die Kombination PCP und Amyloidose zeigen als Frauen.

I. Humorale und gewebliche Veränderungen bei PCP im Zusammenhang mit der Amyloidgenese

Eine für die Amyloidgenese wichtige Rolle wird der Dysproteinämie bei PCP zugeschrieben (F r e n g e r et al. 21, G a m p 22, L e t t e r e r 39, S c h a l l o c k 59).
Die normale Synthese der Eiweißkörper ist bei der PCP gestört. Das Auftreten von quantitativ veränderten Globulinen läßt sich aus einer Überbeanspruchung

des antikörper-produzierenden Apparates bei der als allergisch-hyperergisch gedeuteten PCP erklären. Es bestehen verschiedene Auffassungen über das Schicksal der bei PCP überschüssig bzw. qualitativ verändert gebildeten Globuline. So sollen beispielsweise nicht tolerierte Makroglobuline ins Blut abgegeben werden. F r e n g e r (21) fand bei PCP-Patienten mit Amyloidose stets ein α_2-Makroglobulin vermehrt. Er hält es für möglich, daß der Polysaccharidgehalt dieses Stoffes bei der Entstehung einer Amyloidose mitwirkt.
Auch der Rheumafaktor, das Charakteristikum der PCP, ist ein polysachharidhaltiges Globulin.
Die Auslegung der PCP als Auto-Aggressions-Krankheit eröffnet neue Perspektiven für den Grund des gemeinsamen Auftretens von PCP und Amyloidose.
S c h n e i d e r (62) vermutet einen Zusammenhang zwischen den bei Krankheiten wie PCP und Lupus Erythematosus auftretenden Auto-Antikörpern und den bei experimenteller Amyloidose ablaufenden Auto-Immunisierungsprozessen. Die geschilderte Veränderung des Synovialmucins (siehe Pathologie der PCP) sowie der veränderte Hyaluronsäure-Stoffwechsel im Gelenk sind weitere Möglichkeiten einer Beeinflussung der Amyloidgenese durch die PCP.
Als wichtig für die Entstehung einer Amyloidose werden auch die geweblichen Veränderungen bezeichnet (L e t t e r e r, 39). Die fibrinoide Verquellung des Kollagens bei der PCP verursacht ein Ansteigen der sauren Mucopolysaccharide der Grundsubstanz.- Eine andere Ansicht ist, daß bei der Cortisontherapie als Nebeneffekt ein Lipoidverlust an den Reticulumfasern eintritt (F r e n g e r et al. 21). Dieser stellt nach experimentellen Untersuchungen M i ß m a h l s (47) den Beginn einer Amyloidose dar.
Ein wichtiges Zeichen der Amyloidose ist die Proteinurie.

F a s s b e n d e r und S e c k f o r t (16) erklären die Proteinurie durch die morphologischen Veränderungen der Niere bei PCP. Nach Auffassung S c h a l l o c k s (59) ist sie jedoch durch die Nephrose bedingt, welche sich bei der durch die PCP verursachten Verschiebung der Serumeiweißwerte einstellt.

II. Die Sonderstellung der Amyloidose bei PCP

T e i l u m (79) hat darauf hingewiesen, daß die Amyloidbildung bei PCP nicht als Sekundärerscheinung wie bei eitrigen Krankheiten aufgefasst werden kann. Für eine Amyloidbildung ist kein dauernder, von außen kommmender Antigen-Reiz erforderlich.
Verschiedene Formen der Kombination von PCP und Amyloidose fanden R u b e n s-D u v a l und V i l l i a u m e y (58).

1. Bei der "klassischen amyloiden Polyarthritis" treten zu den Gelenkveränderungen noch eine Hepatosplenomegalie sowie eine massive Eiweißausscheidung.- Es handelt sich hier um die oben geschilderte "rheumatoid disease" mit visceralen Veränderungen.
2. Neben dieser klinischen Einheit gibt es ein im Verlauf der PCP auftretendes nephrotisches Syndrom, dem möglicherweise Amyloidbildung zugrunde liegt.
3. Die Amyloidose tritt klinisch nicht in Erscheinung.

T e i l u m (79) fand bei seinen PCP-Patienten stets dann Besserung der Gelenksymptome, wenn die Proteinurie einsetzte. Er bezeichnete dies als "Bremsung des aktiven Phänomens". Die beginnende Proteinurie bedeutet den Anfang der Amyloidose. Diese ist nicht als Sekundärerkrankung, sondern als typische morpho-

logische Phase der PCP zu verstehen. "Die reticulo-endothel-zelluläre Funktion ist an dieser Krankheit schon in einem frühen Stadium mitbeteiligt".

T e i l u m (78) erklärt die Amyloidentstehung als abnormale Phase in der Tätigkeit der reticulo-endothelialen Zellen. Diese antworten normalerweise auf einen Reiz von außen mit der Bildung modifizierter Lymphozyten und Plasmazellen. Wird diese zelluläre Proliferation verhindert, beispielsweise durch eine Störung der Gewebsenzyme, so kommt es zur Amyloidausfällung.

III. Tabellarische Übersicht von Fällen mit PCP und Amyloidose mit Diskussion der Kriterien

Um die Häufigkeit des Vorkommens von Amyloidose bei PCP darzustellen, wurde die entsprechende Literatur durchgesehen. Unter der selben Fragestellung wurden die Sektionsberichte des Wenckebach-Krankenhauses während der Jahre 1953-1963 geprüft. - Tabelle II und III geben das Ergebnis wieder.
Aus Tabelle II ergibt sich, daß für die Kombination von Amyloidose mit PCP prozentuale Werte von 0,5 bis 60,7 angegeben werden, d.h. außerordentliche Schwankungen in den Angaben bestehen. Nur in wenigen Berichten werden die Zahlenangaben näher erklärt, wie z.B. bei G a r d n e r (23), der Unterschiede seiner eigenen Angaben auf unterschiedliche zeitliche Herkunft des Materials zurückführt, welche die Begleitumstände der Untersuchung verändert. Der Autor schließt dabei aber die Einführung des Cortisons in die Therapie der PCP als modifizierenden Faktor aus.
Zum Teil erklären sich die zahlenmäßigen Unterschiede durch die Auswahl des Krankengutes. So stammen die Fälle bei T e i l u m und L i n d a h l (79) aus einer

Klinik für Rheumaforschung. Die Fälle mit Amyloidose sind größtenteils als schwere PCP aufzufassen (lange Dauer der PCP, Proteinurie). Andere Angaben wurden aus Sektionsprotokollen, bzw. aus eigenen Sektionsmaterial zusammengestellt. (G a r d n e r, 23). Außerordentlich hohe Zahlenangaben von PCP-Fällen stellen entweder eine Übersicht aus der Literatur oder aus dem Archiv der betreffenden Klinik dar (U n g e r et al. 85, L u s h 44). Dabei wird nichts über die Schwere der Krankheit ausgesagt. Die bei zwei Angaben (F e a r n l e y 17, F i n g e r m a n n und A n d r u s 19) zusätzlich angeführte Tuberkulose hat sicher mit zur Ausbildung der Amyloidose beigetragen.
Bei der Variationsbreite des Untersuchungsmaterials ist es unmöglich, Durchschnittswerte der prozentualen Kombination von Amyloidose und PCP anzugeben.
Auch die weiteren Angaben aus der Literatur in Tabelle III sind im Hinblick auf Zeitraum und Erscheinungsjahr heterogen. Zusammengefaßt (Tabelle II und III) liegt die Häufigkeit des Auftretens von Amyloidose bei PCP bei ca. 20%.

In Tabelle IV sind alle Amyloidosefälle, wie sie aus den Sektionsprotokollen des Wenckebach-Krankenhauses im Zeitraum von 1953 bis 1963 ersichtlich sind, dargestellt. Während dieser Zeit wurde bei der Sektion der Befund "PCP" 20 mal und "Amyloidose" 16 mal erhoben. In drei Fällen waren die Krankheitsbilder kombiniert. Häufigster Grund für das Auftreten einer Amyloidose ist in diesem Sektionsgut die chronische Lungentuberkulose gewesen (neun Fälle). In zwei weiteren Fällen bestand eine Lymphknotentuberkulose. (Einer davon gehört zu den drei Fällen mit chronischem Gelenkrheumatismus und Amyloidose).
Alle Amyloidosen sind Sekundärformen, d.h. sie stehen

in Beziehung zu einer Grundkrankheit: In 15 Fällen handelt es sich um die peri-reticuläre Ablagerungsform M i ß m a h l s (47). Alle diese Fälle rechnet M i ß m a h l zu den Schinkenmilzen. Amyloidose der Nieren besteht in 13, der Leber in 9 und der Nebennieren in 6 Fällen. - Bei einem Fall war infolge von Lungentuberkulose eine Amyloidose mit Sagomilz entstanden.

In Tabelle V wurde der Versuch unternommen, einige Kriterien der aus der Literatur entnommenen sowie der eigenen Fälle mit PCP und Amyloidose in einer Übersicht zusammenzustellen (19 Fälle). Hierbei zeigte sich eine ungefähr gleiche Beteiligung beider Geschlechter und keine Bevorzugung eines bestimmten Alters. In den meisten Fällen lag eine chronisch-progrediente Form der Polyarthritis vor, welche die schwere Form der Krankheit, im Vergleich zur zyklischen (W. M ü l l e r, 50), darstellt. Eine Steroid- oder ACTH-Therapie ist sehr unterschiedlich durchgeführt worden. In einigen Fällen wurden keine solchen Medikamente angewandt. Bisweilen liegen keine Angaben über die Therapie vor.

Die Blutuntersuchungen ergaben in allen Fällen, in denen Angaben darüber gemacht wurden, eine Eisenmangel-Anämie und eine deutlich erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. - In der Elektrophorese wurde häufig eine Verminderung der Albumine bei Vermehrung von α_2- und β-Globulinen nachgewiesen.

Von den inneren Organen zeigt die Niere die stärksten Veränderungen: In 16 Fällen wurde Proteinurie, oft mit massiver Ausscheidung, angegeben. Sechs mal war Urämie die Todesursache. -

In 10 Fällen wurden positive Kongorot-Reaktionen angegeben.

Bei der Sektion fanden sich in allen Fällen Amyloid-Ablagerungen in der Niere, bei den meisten Fällen

auch in Milz und Leber. In den Nebennieren fand sich in vier Fällen Amyloid. Bei allen Fällen lag die typische Form der Amyloidose vor. - In einem Fall lebte der Patient noch vier Jahre nach der Amyloid-Diagnose. Zwei weitere Patienten lebten noch zur Zeit des Berichtes über ihre Krankheit, beide mit nachgewiesener Amyloidablagerung (positive Kongorot-Reaktion).

Tabelle VI schließt sich an die vorhergehende an. Sie wurde aus einer Veröffentlichung von T e i l u m übernommen (79). In ihr wird die Menge und Dauer der Eiweißausscheidung in Beziehung zur Stärke der Amyloidose-Ablagerung gesetzt. Bei Fällen mit länger dauernder Proteinurie und hoher Eiweißausscheidung treten schwerere Amyloid-Ablagerungen auf und die Zahl der befallenen Organe wird größer. - Bei der zweiten Gruppe von Fällen (untere Hälfte der Tabelle) war die Proteinurie nicht so stark. Eine Urämie, welche bei den Fällen mit hoher Proteinurie (= 10) sieben mal die Todesursache darstellt, tritt hier nicht auf. Nach Angaben des Autors tritt gleichzeitig mit dem Beginn der Amyloidablagerung eine Proteinurie auf. Damit verbunden ist eine Verbesserung der Gelenkbeschwerden, wie sie bei fünf von zehn Fällen eintrat. ("Bremsung des aktiven Phänomens", T e i l u m, 79).
In allen Fällen liegt wiederum eine typische sekundäre Amyloidose vor mit hauptsächlichem Befall von Nieren, Milz und Nebennieren. Die Tatsache, daß bei einem Fall Proteinurie ohne Amyloidablagerung in der Niere gefunden wurde (Nr. 68), erscheint bemerkenswert.

Tabelle II

Häufigkeit von Amyloidose bei primär-chronischer Polyarthritis

Literatur Angabe Nr.	Autor(en)	Jahr	Fälle PCP	Amyloidose ( )=PCP als einziger Grund	%	Bemerkungen
	Fingermann u. Andrus	1942/43	61	13(10)	21(17)	bei 3 Fällen bestand zusätzlich TB.
	Baggenstoß u. Rosenberg	1943	30	2 (1)	6,7(3,4)	
	Bayles	1943	23	3 (2)	13(9,1)	
	Benett	1943	48	0	0	
	Young u. Schwedel	1944	38	5 (4)	13,2(11,4)	
	Unger et al.	1948	58	4	6,9	Proteinurie in 13 Fällen
	Teilum u. Lindahl	1954	28	17(16)	60,7 (59,3)	Uraemie in 7 Fällen
	Gedda	1955	45	11	24,4	Uraemie in 9 Fällen
	Missen u. Taylor	1956	47	8 (6)	17,0 (13,3)	stets Proteinurie, in 3 Fällen Uraemie
46	Zusammenfassung Missen u. Taylor	1956	385	64(55)	17,8(15,9)	
44	Lush et al.	1948	200	1	0,5	
18	Fellinger u. Schmidt	1954	56	5	8,9	
23	Gardner	a)1935-50	54	5	9,3	Prä-Cortisonära
		b)1954-60	56	8	14,8	Cortisonära
17	Fearnley u. Lackner	1955	183	8	4,3	in 2 Fällen bestand TB.
66	Sinclair u. Cruickshank	1956	16	4	25	
	Eigene Beobachtung Wenckebach-Krankenhaus	1953-63	20	3	15	

Tabelle III

Angaben aus der Literatur über das gemeinsame Auftreten von PCP und Amyloidose

I. Aufzählung von Fällen

Literatur Angabe Nr.			
zit. in 79	Wichmann	1893	1 Fall
"	Volhard	1931	6 Fälle
"	Trasoff et al.	1944	31 Fälle (Literaturüberblick)
67	Skelton	1951	3 Fälle
17	Fingermann u. Andrus	1953	alle Fälle des Los Angeles County Hospital seit 1935 = 5
24	Gedda	1955	lo 914 Sektionen, 86 Amyloidosen, davon 11 mit PCP
46	Missen u. Taylor	1956	insgesamt 118 Fälle gesammelt (Literaturübersicht)

II. Rein prozentuale Angaben über die Häufigkeit von Amyloidose bei PCP

19	Fingermann u. Andrus	1943	im Massachusetts General Hospital weniger als 10%
70	Sørensen	1960	gibt an, daß von verschiedenen Autoren Befall von Amyloid bei PCP in 20-60% gefunden wurde

Tabelle IV

Amyloidfälle der letzten zehn Jahre im Wenckebach-Krankenhaus

Nr.	Name	Sektionsnr.	pathologische Diagnose
1	M., Margarete 33 J., gest.6.1.53 Stat. 14a	6/53	Generalisierte Amyloidose, Amyloid-Schrumpfnieren, am. Vergrösserung der Leber, Splenomegalie (Schinkenmilz), chron. Lungentb.
2	M., Frieda ungef. 50 J., gest.6.2.53 Stat. 15	68/53	Stammganglienerweichung, Lymphknotentb., Anämie, Schinkenmilz mit Miliartuberkeln, Amyloidablagerung in der Leber (Arterien und Bindegewebe).
3	S., Max 50 J., gest. 28.10.53 Stat.14b	454/53	Chron. Lungentb., Amyloidnephrose m. Verfettung, Schinkenmilz, Amyloidose der Nebennieren, arterielles Amyloid der Leber m. Verfettung.
4	N., Rudolf 53 J., gest. 25.11.53 Stat.14b	491/53	Chron. Lungentb., Amyloidose der Leber mit Verfettung, Follikelamyloidose der Milz, Niere mit Stauungsnekrosen und Amyloidablagerung.
5	S., Elli 26 J., gest. 13.1.55 Stat.14a	25/55	Chron. Lungentb., Amyloidablagerung in Milz (Sagomilz), Leber (m.Verfettung) keine Nierenamyloidose.
6	B., Karl 69 J., gest.12.2.55 Stat. 6	72/55	Hochdruckkrankheit, allg. Arterioskle rose, Hypertonus, Schinkenmilz, mäßige Amyloidose der Niere.
7	B., Werner 35 J., gest. 2.6.55 Stat. 6	258/55	Chron. Lungentb., Schinkenmilz, Amyloidose der Nieren (beg. Schrumpfung mit zahlreichen Narben).

8	G.,Günter 26 J., gest. 14.6.55 Stat.14b	281/55	Chron. Lungentb., schwerste Amyloidnephrose beider Nieren, Urämie, Follikelam. der Milz, Amyloid der Leber.
9	R., Fritz 63 J., gest. 15.12.55 Stat.5	567/55	Chronischer Gelenkrheumatismus, rezidivierte deformierende Arthritis, sek. Empyem, Polyserositis, Herzbeutelobliteration, Enteritis, Lymphknotentb., Anämie, fleckiges Amyloid der Leber, chron. Glomerulonephritis und Amyloidose der Niere, Schinkenmilz.
10	F., Arthur 54 J., gest. 16.1.55 Stat.14b	50/58	Chron. Lungentb., Amyloidose, am. Infiltration der Leber, Schinkenmilz mit Perisplenitis, fleckiges Amyloid der Nebennierenrinde.
11	M., Walter 53 J., gest. 23.3.55 Stat.14b	186/55	Chron. cavernöse Lungentb., Amyloidose: Infiltration der Niere, spärlich der Nebennierenrinde, Schinkenmilz, keine Amyloidablagerungen in der Leber, abgeheilte Endocarditis, pept. Geschwür im Bulbus duodeni.
12	R., Hermann 50 J., gest. 20.12.58 Stat.6	656/58	Bronchiektasen, allg. Amyloidose, am. Schrumpfniere, Schinkenmilz, Leberamyloid, Nebennierenam., Hirnödem, terminale Urämie.
13	H., Walter 80 J., gest. 17.1.59 Stat.6	28/59	Dekompensierter Hypertonus, Arteriosklerose, chron. Prostatitis, Urocystitis, Pyelonephritis, Amyloidose der Niere, Schinkenmilz.

14 W., Willy 49 J., gest. 25.10.59 Stat.16	600/59	Cavernöse Lungentb., allg. typische Amyloidose: der Nebenniere, Schinkenmilz, Amyloidnephrose (große weiße Amyloidniere).
15 S., Walter 52 J., gest. 8.2.61 Stat.14b	88/61	Primär-chronische Polyarthritis, sek. Amyloidose; A.-Nephrose, Schinkenmilz, Nebennieren-Amyloid, Infarkt an der li. Kammerhinter- und Seitenwand.
16 K., Anna 57 J., gest.2.8.62 Stat. 12	532/62	Primär-chronische Polyarthritis, Amyloidose; A.-Nieren mit Schwellung, Follikelamyloidose der Milz, arterielles Am. der Leber, Pyelonephritis, Pyelitis, Herzinsuffizienz.

IV. Drei Fälle von PCP und Amyloidose

Bei der Durchsicht der PCP-Fälle des Wenckebach-Krankenhauses während 10 Jahren (= 20) fanden sich drei Fälle von Amyloidose bei PCP (= 15%). Bei jedem Patienten bestanden schwere Gelenkveränderungen. Alle starben im Coma uraemicum.
In der Folge werden die drei Fälle beschrieben. Anschließend werden die Befunde vergleichend zusammengestellt.

Abkürzungen bei der Beschreibung der drei Krankheitsfälle:
BSG - Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit,
CRP - C-reaktives Protein,
Ekg - Elektrokardiogramm,
EW - Eiweiß,
K - Krankenhaus,
Rest-N - Reststickstoff,
RR - Blutdruck,
Rö - Röntgenaufnahme.

a) Beschreibung der drei Fälle

1. Fall. R., Fritz, geb. 1892, gest. 1955, Kaufmann
Arch. Nr. 6295/55

F.A. Mutter und drei Geschwister sollen schweren chronischen Gelenkrheumatismus gehabt haben.

E.A. An Kinderkrankheiten nur Masern bekannt. - Im ersten Weltkrieg 3 Granatsplitterverletzungen (an Gesicht, Hand und Gesäß).

Verlauf der PCP

1942 Beginn der Schmerzen in den Zehen.

1943 Ausbreitung der Schmerzen auf sämtliche Extremitätengelenke mit Ausnahme des Hüftgelenkes. Entfernung der Tonsillen und sämtlicher Zähne. Kuraufenthalt, leichte Besserung des Zustandes.

1945 Neuer Schub der PCP, vor allem die Kniegelenke sind befallen. Die Gelenkbeweglichkeit wird eingeschränkt. Stationäre Behandlung (Wenckebach-Krankenhaus, Dez.-Juli) mit Salicylsäure und Atophan. Besserung der Gelenkbeweglichkeit. Badekuren.

1950 Erneute Behandlung wird wegen starker Schmerzen erforderlich (Wenckebach-K., August-Mai). Fieber bis 38^{0}.
An den Händen ist starker Muskelschwund eingetreten.
Befunde: BSG 130/132, Blutbild: Hb 67%,
Ery. 3,24 Mill., keine Leukozytose.
Urin: Leukozyturie (10-20), Eiweiß in Spuren.
Behandlung mit Salicylamid, Solganal (Eiweißausscheidung ist erst nach Solganalgabe ersichtlich), Novalgin. Therapieversuch mit Cortiron (insgesamt 4 mal 5 mg).
Besserung der Gelenkbeweglichkeit.

1953 "Injektionskur" wurde ambulant mit Erfolg durchgeführt (unbekanntes Medikament, Dauer und Zahl der Injektionen ebenfalls unbekannt).

1954 Frischer Schub, Gelenkschmerzen, jetzt auch mit Hüftbeteiligung, schwere deformierende Veränderung beider Hände. - Klinische Behandlung im Wenckebach-K., Dez.-März.

Befunde: BSG 87/166, Blutbild: Hb 73%,
Ery. 3,91 Mill., weißes Blutbild unauffällig,
Eiweißfraktionierung (Serum) Gs. EW 5,52 g%
Alb. 1,85 "
α - Glob. 0,97 "
β - " 1,10 "
γ - " 1,60 "
Urin: Eiweiß in Spuren, Leukozyturie, im Urin wird Staph. haem. aur. nachgewiesen. - Spontankonzentration ist bis zum spez. Gew. von 1022 möglich.

Behandlung Salicylamid, Solganal (0,02-0,05 wöch.), Novalgin. Solganal wurde wegen dauernder EW-Ausscheidung (1/2 bis 2‰) durch Irgapyrin ersetzt. Zusätzlich Bäder und Massagen.

1955 Einweisung ins Wenckebach-K. (Dez.) mit Bewegungsunfähigkeit aller Extremitätengelenke und starken Schmerzen. Zusätzlich ist Nierenschädigung vorhanden. Sie äußert sich in täglicher Eiweißausscheidung (max. 12‰) und Ödemen an den Extremitäten und im Gesicht. RR 110/70, keine Augenhintergrundsveränderungen.

Weitere Befunde: BSG 112/145, Blutbild: Hb 59%,
Ery. 3,11 Mill.
Serum-Fe 56 γ%
Cholesterin 432 mg%
"-Ester 128 "
Serum-EW Gesamt 5,27 g%
Albumin 1,73 rel.%
α-Glob. 0,84 "
β - " 0,74 "
γ - " 1,96 "

Takata-Ara Flockung bei 30 mg%
Thymol-Test (+) 252
Xanthoprotein 55 E
alkal. Phosphatase 4,05 E
saure " 1,00 E
Urin: Sediment zeigt hyaline Zylinder, keine doppelt brechenden Lipoide. - Spontankonzentration ist bis zum sp. Gew. von 1020 möglich. Ein Konzentrationsversuch nach Volhard sowie eine Kongorotprobe wurden nicht durchgeführt.
Therapie: Irgapyrin und Salicylamid.

Es erfolgt ein plötzliches Ansteigen der harnpflichtigen Substanzen im Blut: Rest-N 79,2 mg%
Harnstoff-N 24,6 "
Indikan 0,26 "

Nach heftigen Durchfällen entwickeln sich Ileus und Peritonitis. Einen Tag später (und 14 Tage nach der Aufnahme) Exitus let. im Kreislaufversagen bei Urämie.

Sektionsbericht (Nr. 567/55):
Chronischer Gelenkrheumatismus der Knie-, Zehen-, Hand- und Fingergelenke bds. Sekundäres Empyem des rechten Kniegelenkes. Abgelaufene Polyserositis des Pericards und der Pleurahöhle. Schwere nekrotisierende und atrophische Enteritis des gesamten Ileums, beginnende Durchwanderungsperitonitis und Ileus des Dünndarms. Chronische Glomerulonephritis und Nierenamyloidose mit begleitender Nephrose. Amyloidose der Milz, kapilläres Amyloid der Leber. Lipoide Hyperplasie und kleinknotiger Umbau der Nebennierenrinde.

Histologisch: Leber. Kapilläres Amyloid, Stauungsinduration mit Ikterus und zentraler Verfettung.
In der Niere sind die Glomerula und die Arteriolen amyloid infiltriert. Die Hauptstücke und Tubuli sind teilweise untergegangen, in den Haupt- und Schaltstücken liegen geronnene Eiweißmassen. Die arteriellen Gefäßwandungen sind mit hyalinisierten Intimapolstern versehen.
Amyloidose der Milz (Schinkenmilztyp). Reticulum und Follikel sind von den Amyloidablagerungen betroffen.
Die Nebennieren sind unauffällig.

2. Fall. S., Walter, geb. 1908, gest. 1961, Maurer für Feuerungsanlagen. Arch. Nr. 1074/61

F.A. ist aus der Krankengeschichte nicht ersichtlich.
E.A. Kinderkrankheiten: Scharlach.
1924 "Blutige Nierenentzündung", dabei Fieber, Blutiger Urin. Kein erhöhter RR damals.
1945 Fleckfieber und Gelbsucht.

Verlauf der PCP

1951 Beginn im rechten Handgelenk mit Schwellung und Schmerzen.
1952 Ausdehnung auf die übrigen Hand- und Fingergelenke, Schulter- und Sprunggelenk, Fieber bis 38^{0}.
Wegen eines akuten Schubes wurde klinische Behandlung erforderlich (Wenckebach-K., Sept.-Febr.).
Befunde: BSG 92/126, Hb 67%, Ery 3,65 Mill., weisses Blutbild ohne path. Befunde.
Ges. Serum-EW 7,47 g% Alb. 2,46 g%
α-Glob. 1,09 "
β - " 1,37 "
γ - " 2,57 "
Takata-Ara: Flockung bei 80 mg%.
Leichte Hyperthyreose (Grundumsatz + 18%).
Chronische Tonsillitis, Zahnsanierung wurde vorgenommen. In der Thorax-Rö-Aufnahme wurde kein Focus gefunden.

Behandlung: Insgesamt wurden 12 mal 5 E ACTH verabreicht, außerdem Irgapyrin, Salicylamyd und Solganal (0,2 bis 0,5 wöch.). Die Hyperthyreose wurde mit Propyzil behandelt.

Die Senkungsgeschwindigkeit blieb während der ganzen Zeit hoch, Entlassung in subjektiv gebessertem Zustand.

1954 Kuraufenthalt, exsudatives Stadium der PCP.

1955 Kuraufenthalt, Übergang in narbig-fibröse Umwandlung.

1953-1958 ambulante Behandlung im Wenckebach-K., Gabe von Irgapyrin, Rh 750, außerdem Versuch mit Resochin, zuletzt Corticosteroide (Tabletten). Rezidivierende Kniegelenksergüsse bds. werden nach Punktion des Exsudates intraarticulär mit Corticosteroiden behandelt.

1958 Beteiligung der Ellbogen- und Kniegelenke. Phys.-diätet. Behandlung im Kreuzberg-K. Dauernd um 100 erhöhte Senkungsgeschwindigkeit.
Beginn des Nierenleidens. EW-Ausscheidung wird zum erstenmal festgestellt, RR normal, keine Ödeme.

1960 Kuraufenthalt, dabei wurde EW-Verlust von 5-6‰ im Urin festgestellt. Deswegen und wegen allgemeiner Schwäche - die Arbeitsunfähigkeit erfordert Festsetzung einer Invalidenrente - erfolgt Einweisung ins Wenckebach-K. (Sept.-Dez.).
Aufnahmediagnose: schwerster chronischer Gelenkrheumatismus mit entsprechenden Veränderungen aller Extremitätengelenke außer dem Hüftgelenk. - Die Leber ist ein Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. - Anämisches Aussehen, landkartenförmige Depigmentationen der Haut.

Weitere Befunde: BSG 137/140, Hb 56%, Ery 3,42 M.,
Reticulocyten 20% , Fe-Spiegel 148γ%.
Antistreptolysintiter 200 ASE/ccm, CRP ++,
Waaler-Roose 1:2048,
Coombs-Test direkt + (Kontr.-), ind.- (-),
Rö. linke Hand: Knorpelzerstörung in allen Gelenken, knöcherne Ankylosen im Handwurzelgelenk, Subluxationen, diffuse Osteoporose.
Rö Becken: keine osteoporotischen Veränderungen nachweisbar.
Elektrophorese (s. Kurve): Verminderung der Albumine, Vermehrung der α_2- und β-Globuline.
Lipoidelektrophorese:

α-Glob.	71,5 rel.%	(normal 15-22)
β- "	8,5 "	(" 40-50)
γ- "	20,5 "	(" 26-36)

Alkal. Phosphatase 5,15 E
Cholesterin 404 mg%
"-Ester 254 "
Takata-Ara: Flockung bei 60 mg%, Thymol-Test +++
Kreatinin 1,1 mg%,
Gesamt-Lipide 1,38 g%
Kongorot-Probe: Schwund aus dem Serum in einer Stunde: 36,2%. (Damit wurde Amyloidose ausgeschlossen und sekundäre Nephrose angenommen).
Urin: mäßige Leukozyturie, Mikrohämaturie, im Sediment keine doppeltbrechenden Lipoide, kein Bence-Jones'scher EW-Körper.
EW-Ausscheidung (s. Kurve): Überwiegen der Albumine. Bei fraktionierter Untersuchung (nach Biuret-Probe): Gesamt-Protein und Peptide 1,08 g%, davon 0,85 g% hoch - und 0,23g% niedermolekulare Anteile.
Die Konzentrationsfähigkeit geht bis zum sp. Gew. von 1016.

Elektrolyte: Na 339 mäq/l
K 12,8 "
Ca 8,3 "

low voltage Ekg ,
keine LE-Zellen nachgewiesen.
Augenhintergrund ohne path. Befund, RR 120/90.
Therapie: Gabe von Delphicort, zuerst 32 mg/tägl. (3 Wochen), wegen Ödembildung mit Ascites Reduktion auf 8 mg/tgl. Diese Erhaltungsdosis wurde ein Jahr lang gegeben.

1961 Rezidivierende Kniegelenksergüsse, weitere Verschlechterungen des Zustandes. Aufnahme (Wenckebach-Krankenhaus) erfolgt im Coma uraemicum (Rest-N 126 mg%). - Die Leber ist 1 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, es besteht eine Blutung aus der Mundschleimhaut. An den Unterschenkeln sind Ödeme.
Exitus let. drei Tage später.

Sektionsbericht (Nr. 88/61):
Primär-chronische Polyarthritis: doppelseitige Schwellung und Deformierung der Finger- und Zehengelenke mit Ausbildung von Beugekontrakturen und Adduktionsstellung einzelner Finger und Zehen, geringe Schwellung und Deformierung der Kniegelenke bds., ausgedehnte grobfleckige vitiligo-artige Depigmentationherde der Haut.
Sekundäre Amyloidose: Amyloidnephrose, Schinkenmilz, geringe Amyloidose der Nebennierenrinde, kein Leber-Amyloid. Infarktschwielen der linken Kammerhinter- und Seitenwand, akutes Lungenödem, Stauungsorgane, lipoidreiche Nebennierenrinde.

Histologisch: ausschließlich glomeruläre Nierenamyloidose, Amyloidfärbung der Leber negativ, Amyloidose vom Schinkenmilztyp, kapilläre Amyloidose der Nebenniere, vorwiegend der Zona fasciculata.

3. Fall. K., Anna, geb. 1904, gest. 1962, Hausfrau
Arch. Nr. 3683/62

F.A. Mutter an Herzversagen mit 82 Jahren gest.

E.A. Kinderkrankheiten: Scharlach, Diphtherie, als Kind mehrmals Rheumatismus.
Angina (Dauer und Anzahl der Erkrankungen nicht ersichtlich).
1960 Mumps
1947 Stationäre Behandlung (Wenckebach-K.) einer Metrorrhagie, die durch präklimakterische glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums bedingt war.

Verlauf der PCP

1945 Vier Jahre vor der Menopause Beginn an beiden Händen. Darauf Schmerzen und Schwellungen in beiden Kniegelenken, allen Finger- und Zehengelenken, beiden Ellbogen und Schultergelenken. Außerdem Schmerzen beim Bewegen der Halswirbelsäule. Keine Besserung durch physikalische Therapie.

1950 Ein akuter Schub der Polyarthritis erfordert stationäre Behandlung (Wenckebach-K., Okt.-Jan.), die Körpertemperatur ist nicht erhöht. - Eingeschränkte Beweglichkeit aller Gelenke (Schulter-, Ellbogen-, Fingergrund-, Knie- und Zehengrundgelenke) mit Ausnahme des Hüftgelenkes sowie des Fuß- und Handgelenkes. An letzterem sind die Konturen verstrichen.

Systolisches Geräusch über allen Ostien (EKG: Herzmuskelschaden, wahrscheinlich begrenzte Fibrose oder Nekrose). RR 170/100. Als Fokus sind die Tonsillen nicht auszuschließen, die Kiefernhöhlen sind verschattet, daß Gebiß ist sanierungsbedürftig (Halscaries, Granulomverdacht). Thorax-Rö: Ohne pathologischen Befund. Rö: Arthritis deformans beider Kniegelenke sowie in besonders schwerer Form an beiden Handgelenken, Handwurzel und Mittelhand.
Weitere Befunde: BSG 65/90, Hb 85%, Ery. 4,10 M., Cholesterinspiegel 245 mg%.
Urin: Leukozyturie, Mikrohaematurie.
i.v. Pyelogramm: Aspekt wie bei gering hydronephrotischen Nierenbeckenkelchsystemen bds. mit verzögerter Entleerung. Keine Retention harnpflichtiger Stoffe.
Therapie: Salizylamid, Versuch mit Novocain. Kombinierte Behandlung mit Cortiron (5 mg) und Cebion 2 mal wöch., 4 Wochen.
Entlassung erfolgte in subjektiv wenig gebessertem Zustand, objektiv war keine Besserung der anatomischen Befunde festzustellen.

1961 Eine vom Sept. 1961-Jan. 1962 bestehende Diarrhoe wurde mit Entero-Vioform erfolgreich behandelt. Herzbeschwerden, die sich in Atemnot und geschwollenen Füßen äußerten, wurden durch Strophantin und Diuretica gebessert.

1962 Aufnahme (Wenckebach-K. , Mai-Aug.) im Zustand des Marasmus (Gewichtsabnahme 25 kg in einem halben Jahr), Cyanose, Dyspnoe, Unterschenkelödeme. Systolisches Geräusch über allen Ostien, RR 150/85. Die Leber ist 2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, in den Achselhöhlen beider Seiten sind Lymphknoten tastbar, die Leistenlymphknoten sind beiderseits vergrößert.

Weitere Befunde: BSG 145/148, Hb 42%,
Ery. 2,02 M., Fe-Spiegel 55 γ%.
Antistreptolysinreaktion 25 ASE/ccm,
CRP-Test ++,
Waaler-Roose-Test 1:1024 +, 1:2048 ±
Coombs-Test direkt -,
Elektrophorese (s. Kurven): Dysproteinämie, Hypoproteinämie.
Takata-Ara: Flockung bei 80 mg%,
Thymoltest + 34 (alte Kolorimeter-Einheiten),
Kreatinin 0,6 mg%.
Thorax-Rö: Vergrößerte Herzfigur, Stauungserscheinungen der Lunge.
Ekg: Sinus-Tachycardie, Niederspannung, schwere diffuse Repolarisationsstörung.
Kongorot-Probe im Serum: 75,72% Retention.
Elektrolyte: Na 328 mäq
K 17,0 "
Ca 7,4 "
Urin: Zunehmende Leuko- und Erythrozyturie, Proteinurie 1-3‰.
Therapie: Cardiaca, Prednisolon 20-30 mg tägl., außerdem 4 mal 20 E ACTH. Ambulant war Urbason gegeben worden (Menge nicht ersichtlich).
Der während der Prednisolontherapie sich entwickelnde Niereninfekt konnte mit Antibiotica nicht beherrscht werden. Er führte zum Herz- und Kreislaufversagen. Zunehmende Retention harnpflichtiger Stoffe (Kreatinin 1,9 mg%). -
Exitus let. im Coma uraemicum.

Sektionsbericht (Nr. 532/62):
Primär-chronische Polyarthritis: Deformierung beider Ellbogengelenke, der beiderseitigen kleinen Fingergelenke mit mäßigen Beugekontrakturen, Inaktivitätsatrophie der Muskulatur, besonders der oberen Extremitäten.
Amyloidose der Nieren mit starker Schwellung des Organs, Follikelamyloidose der Milz (Sago-Milz), arterielles Amyloid der Leber.
Frische aufsteigende und beginnend-abszedierende Pyelonephritis, Papillennekrosen bds., vereinzelte totale Markkegelnekrose am oberen Pol der linken Niere, chronische Pyelitis bds.
Allgemeine Abzehrung. Fast vollständige Entfettung der zuvor lipoidreichen Nebennierenrinde.
Hypertonische exzentrische Hypertrophie der linken Herzkammer. Blasse Trübung, hypoxämische Fleckung und perivaskuläre Fibrose des Myocards.
Zeichen chronischer Herzinsuffizienz mit Blutstauung der inneren Organe und Vergrößerung von Leber und Milz.

Histologisch: Leber. Chronische Blutstauung. Die Wandungen der kleinen Arterien und Venen der periportalen Felder färben sich deutlich metachromatisch rot an als Zeichen der Ablagerung einer Fremdeiweißsubstanz, nicht dagegen die Wandungen der Leberkapillaren. Vaskuläres Amyloid, keine Amyloidleber.
Milz. Sagomilztyp, Ablagerungen in Follikeln und Follikelarterien.
Nieren. Die Amyloidsubstanz findet sich in den Glomerula, z.T. auch in den Gefäßwänden kleinerer Arterien und von Sammelröhren. - Amyloidose der Nieren mit sekundärer resorptiver tubulärer Nephropathie. Papillennekrose der Niere und aufsteigende eitrige Pyelonephritis mit kleinen Narbenbildungen.

b) Diskussion der beschriebenen Krankheitsfälle

Da nur Befunde vorliegen, die bei einem stationären Aufenthalt erhoben wurden, kann der Beginn der Veränderungen nicht genau angegeben werden.

Das Todesalter unserer drei Fälle liegt über 50 Jahre (52, 57, 63 J.).

Die PCP kommt nur in der F a m i l i e n a n a m n e s e des Falles 1 vor.
In der V o r g e s c h i c h t e ist bei Fall 2 eine mit 16 Jahren durchgemachte "Nierenentzündung" zu nennen.
Bei Fall 2 bestand beim ersten Krankenhausaufenthalt z u s ä t z l i c h eine leichte Hyperthyreose, die erfolgreich behandelt wurde. - Bei Fall 3 war neben der PCP ein Myocardschaden vorhanden. (Die Sektion bestätigte eine perivaskuläre Fibrose).

Primär-chronische Polyarthritis. Bei den drei Fällen lag eine schwere bis schwerste Form der PCP vor. Im ersten Fall waren alle Extremitätengelenke beteiligt, in den beiden anderen Fällen waren die Hüftgelenke frei. - Die Veränderungen begannen:
bei Fall 1 - mit Schmerzen in den Zehen,
" " 2 - im rechten Handgelenk mit Schwellung und Schmerzen,
" " 3 - an beiden Händen.

Die Zeit, innerhalb derer sich die PCP auf die übrigen Gelenke ausbreitete, betrug bei Fall
1 - 1 Jahr, die Hüftgelenke werden jedoch erst zwölf Jahre später einbezogen,
2 - 7 Jahre,
3 - ungefähr 5 Jahre.

Bei Eintritt des Nierenschadens bestand die PCP bei Fall

1 - 8 Jahre (die Eiweißausscheidung trat nach Solganalgabe auf),
2 - 7 Jahre, bei Fall
3 - wurde nach 5 Jahre bestehender PCP eine geringfügige hydronephrotische Veränderung der Nierenbecken-Kelchsysteme festgestellt. (Autoptisch wurde eine chronische Pyelonephritis mit Papillennekrose nachgewiesen.)

Im Vergleich dazu war die Gesamtdauer der PCP bei Fall

1 - 13 Jahre,
2 - 10 Jahre,
3 - 17 Jahre.

Die K ö r p e r t e m p e r a t u r e n überstiegen in keinem Fall im akuten Schub 38^{o}.
Die Einlieferung ins Krankenhaus im akuten Schub erfolgte bei Fall

1 - einmal im September, das nächste Mal im August,
2 - im September,
3 - im Oktober.

Die F o c u s s u c h e ergab folgende Befunde und folgende Eingriffe wurden vorgenommen: Fall

1 - Entfernung der Tonsillen und sämtlicher Zähne 1 Jahr nach Ausbruch der PCP,
2 - chronische Tonsillitis, Zahnsanierung wurde vorgenommen,
3 - die Tonsillen konnten als Focus nicht ausgeschlossen werden.

In keinem Falle wurden im Urin oder Kniegelenkspunktat Bakterien nachgewiesen.

B l u t b i l d. Bei allen drei Patienten war eine Anämie (bei 1 und 3 mit Eisenmangel) schon vorhanden, bevor sich die Nierenschädigung zeigte. Das weiße Blutbild verhielt sich unauffällig, eine Leukozytose trat niemals auf.

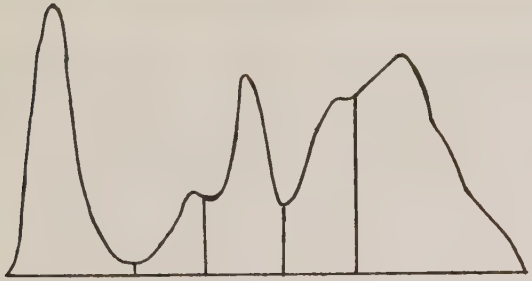
Veränderungen der Serum-E i w e i ß w e r t e waren vorhanden, bevor die Nierenschädigung bekannt wurde. Stets lag eine Hypoproteinämie (4-5 g%) und eine Dysproteinämie vor. Diese zeigte sich in Albuminverminderung bei starker Vermehrung der α_2-Globuline und geringerer der β-Globuline. Bei der Eiweißausscheidung im Urin ist die relativ hohe Albuminmenge zu nennen. (Über das Verhalten der Serum- und Harn-Eiweißstoffe siehe beigegebene Elektrophorese-Kurven.) Die BSG blieb während der Dauer der PCP hoch. Sie wurde durch die Therapie nur unwesentlich beeinflußt.

C o r t i s o n-Therapie. Alle Patienten haben Corticoide bzw. ACTH erhalten, jedoch in sehr unterschiedlicher Menge.

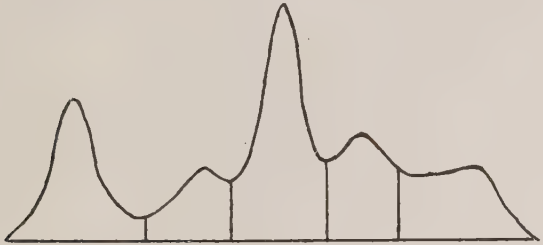
Pat. 1 bekam 4 mal 5 mg ACTH/tägl., insgesamt 20 mg.
" 2 hat ambulant Corticosteroide (Tabletten) 1 1/2 Jahre lang erhalten, außerdem stationär drei Wochen lang 32 mg Delphicort, und als Erhaltungsdosis 8 mg (1 Jahr lang).
" 3 erhielt als Therapieversuch 40 mg Cortiron, außerdem 4 Monate lang 20-30 mg Prednisolon tägl. Die Menge Urbason, die ambulant verabreicht wurde, ist nicht ersichtlich.

Elektrophoresekurven

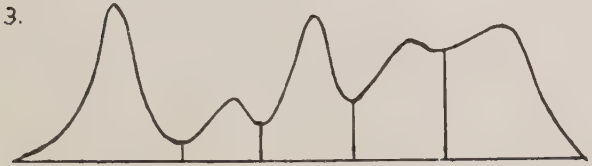
1.



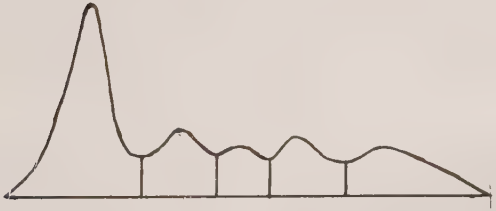
2.

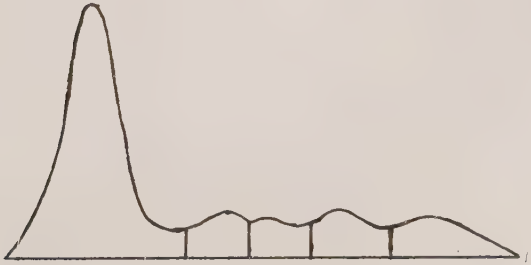


3.



Serum





Urin

Nierenschädigung. In allen drei Fällen ist der Nierenschaden die Todesursache. Klinisch erfaßt wurde er bei
Fall 1 - durch die Eiweißausscheidung, anfangs ohne erhöhten Rest-N. Die Proteinurie ist erst nach Solganalgabe aufgetreten.
" 2 - hier war ebenfalls die Eiweißausscheidung das erste Symptom der Nierenschädigung, der Rest-N war dabei nur kurz vor dem Tode erhöht. Bei
" 3 - fiel im i.v. Pyelogramm zunächst eine geringgradige Hydronephrose sowie eine verzögerte Entleerung auf. Dabei war keine Retention harnpflichtiger Stoffe vorhanden.

Die Eiweißausscheidung beträgt bei Fall
1 - maximal 12%,
2 - zwischen 3 und 12%,
3 - 1-3%.
Bei der Eiweißausscheidung überwiegt das Albumin (Fall 3: 59% des Harneiweiß ist Albumin).
In allen Fällen waren Leukozyturie und Mikrohaematurie vorhanden. Mit weiterer Ausbildung der Nierenschädigung traten auf: Verminderte Konzentrationsfähigkeit (die Konzentrationsfähigkeit überstieg in keinem Fall das spez. Gewicht von 1022), Ödeme bei Fall 1 und 3 (im letzteren Fall sind sie durch die Herzinsuffizienz mit verursacht). - In keinem Fall wurde Augenhintergrundsveränderung festgestellt. Bis auf Fall 3 blieb der Blutdruck in normaler Höhe.
Die Elektrolytbestimmung ergab in beiden untersuchten Fällen eine starke Erhöhung des Natrium im Serum.

	Fall 2 (1 Jahr vor dem Tod)	Fall 3 (4 Wochen vor dem Tod)
Na	339 mäq	328 mäq
K	12,8 "	17,0 "
Ca	8,3 "	7,4 "

Die L e b e r ist bei Patient 2 und 3 vergrößert (1-2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar).

Serum-Labilitätsproben:

Takata-Ara. Grenzkonzentration der Flockung zwischen 30 und 80 mg%, sie war bei allen unseren drei Fällen erniedrigt.

Thymol-Test. +-+++.

Der Serum-Cholesterin-Spiegel war stets erhöht:

	Patient 1	2	3
Serum-Cholesterin	432 mg%	404 mg%	245 mg%
Ch.-Ester	128 "	254 "	-

In der Lipoidelektrophorese waren die α-Globuline erhöht, die β-Globuline erniedrigt, die Gesamt-Lipide betrugen 1,38 g% (Fall 2).

Im Urin-Sediment fanden sich in keinem Falle doppeltbrechende Lipoide.

Die alkalische Phosphatase war erhöht
bei Fall 1 mit 4,05 E,
bei Fall 2 mit 5,15 E.

Das Amyloid wurde nur in einem Fall durch die Kongorot-Probe nachgewiesen:

Sie wurde bei Fall 1 - nicht durchgeführt und ergab
" " 2 - 36,2%
" " 3 - 75,72%
Retention in einer Stunde.

Die drei Patienten starben im Coma Uraemicum.

Sektionsbefunde

Amyloidbefall: Die Niere war in allen Fällen betroffen, ebenso die Milz, die Leber zeigte nur bei Fall 1 und 3 Amyloidablagerungen.

1 - Nierenamyloidose neben Glomerulonephritis mit Nephrose, Schinkenmilz, kapilläres Amyloid der Leber,

2 - Amyloidnephrose, Schinkenmilz, geringe Amyloidose der Nebennierenrinde, kein Leber-Amyloid,

3 - Nierenamyloidose bei Schwellung des Organs, Sagomilz, arterielles Amyloid der Leber.

Pathologisch-anatomischer Aspekt der Nebennierenrinde:
1 - Lipoide Hyperplasie und kleinknotiger Umbau,
2 - lipoidreich, Amyloidose,
3 - fast vollständige Entfettung der zuvor fettreichen Nebennierenrinde.

Die vorliegenden Amyloidosen sind dem peri-reticulären Ablagerungstyp mit charakteristischem Befall von Milz, Niere und Leber zuzuordnen. Eine Ausnahme macht allerdings die Sagomilz bei Fall 3.

Zusammenfassung der Besprechung eigener Krankheitsbeobachtungen

Bei einer vergleichenden Übersicht über die drei Fälle stellen sich folgende Befunde in den Vordergrund:

1. Die schwere Form der PCP. Innerhalb relativ kurzer Zeit bilden sich die charakteristischen deformierenden Gelenkveränderungen aus. Es sind bis auf das Hüftgelenk alle Extremitätengelenke befallen.
2. Der Nierenschaden führt nach verschiedener Zeit zum Tode.
3. Die Cortison- bzw. ACTH-Therapie ist unterschiedlich hoch und lang durchgeführt worden. Eine massive Cortison-Therapie wurde nur in einem Fall durchgeführt.
4. Die drei Amyloidosen sind dem peri-reticulären, also Gefäßtyp M i ß m a h l s zuzuordnen. Als Ausnahme davon besteht beim dritten Fall eine Sagomilz.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Zusammenhänge zwischen primär-chronischer Polyarthritis und Amyloidose näher untersucht. Für beide Krankheitsbilder werden neuere Ergebnisse der Forschung, wie sie aus der Literatur ersichtlich sind, angegeben. Die heute bestehenden Ansichten über Aetiologie und Pathogenese werden dargelegt; einen wichtigen Beitrag zur Klärung der Amyloidgenese bilden die elektronenoptischen Untersuchungen. Als Ergänzung zum Thema wurde die Kombination von familiärem mediterranen Fieber mit Amyloidose herangezogen. Bei dieser Kombination ist die Amyloidentstehung als gengebunden nachgewiesen worden.

Aus der Fragestellung heraus ergab sich, daß auf das Verhalten der Bluteiweißstoffe näher eingegangen wurde. So wird die Rolle der Paraproteine bei der Amyloidbildung erörtert. Einzelheiten über den Rheumafaktor, ein Serumglobulin, das das Charakteristikum der primär-chronischen Polyarthritis ist, werden angeführt. Das Vorkommen von Auto-Antikörpern bei experimenteller Amyloidose und bei PCP und verwandten Krankheiten wird untersucht. Der Ablauf von Auto-Immunisierungsprozessen wurde als gemeinsam für die genannten Krankheitsbilder gefunden.

Schließlich wurde versucht, die Amyloidose in einem größeren Zusammenhang, wie ihn die Gruppe der Kollagenkrankheiten darstellt, zu sehen. Einige wichtige Punkte aus dem Gebiet der Kollagenkrankheiten, zu dem sowohl die PCP als auch die Amyloidose Beziehung haben, werden dargestellt. Diese Beziehung äußert sich in der Erkrankung visceraler Organe bei primär-chronischer Polyarthritis; für die Bindegewebsveränderungen bei Amyloidose stellen die Kollagenkrankheiten einen Modellvorgang dar.

Die beigefügten Tabellen bringen eine Übersicht über das zahlenmäßige Verhalten von PCP und Amyloidose. In einer Zusammenstellung von 19 Fällen, die das kombinierte Krankheitsbild PCP und Amyloidose aufweisen, werden als wichtig herausgearbeitete Kriterien der Verbindung in den einzelnen Fällen untersucht und diskutiert. - Drei eigene Fälle von primär-chronischer Polyarthritis in Kombination mit Amyloidose werden detailliert beschrieben.

Literaturverzeichnis

Nr.

1 Albertini, A.v., Vogel, A. Über wirkliche Kollagenosen. Deutsche Med. Wochenschr. 86, 1961, S. 1421-26.

2 Arras, H., Thierfelder, S. Parabiose und Amyloidose. Frankfurter Zentralbl. Pathologie, 72, 1962, S. 63-74.

3 Bennhold, H. Biochemie und Klinik der menschlichen Bluteiweiße. Symposion der Schweiz. Akademie der Med. Wissenschaften, 1960,Bern. Sonderausgabe von Fasc. 1-4, Vol. 17 (1961) des Bulletins der Schweiz. Akademie der Med. Wissenschaften. Benno Schwabe Verlag, Basel-Stuttgart. S. 62-66.

4 Berthoud, E. Le rein dans la polyarthrite chronique évolutive. Rev. Rhum. 26, 1959, S. 99-105.

5 Blum, A., Gafni, J., Sohar, E., Shibolet, S., Heller, H. Amyloidosis as the Sole Manifestation of Familial Mediterranean Fever. Ann. Int. Med. 5/57, 1962, S. 795-99.

6 Braunsteiner, H., Egghart, F. Primär-chronische Polyarthritis mit chronischen pulmonalen Veränderungen. Deutsche Med. Wochenschr. 85, 1960, S. 115-18.

7 Büchner, F. Lehrbuch der allg. Patholgie, Urban-Schwarzenberg, München-Berlin, 4. Auflage 1962, S. 100-102.

8 Burnet, F.M., Fenner, F. The production of antibodies. Monographie des Walter and Elize Hall Institutes, 2. Auflage, Melbourne, Macmillan and Co. 1949.

9 Burnet, F.M. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge University Press 1959.

10 Cavelti, Ph.A., Cavelti, E.S. Internationaler Allergie-Kongress, Zürich, 1951. Zit. in Müller (50).

11 Cruickshank, B. Rheumatoid Arthritis and Rheumatoid Disease. Proc. Royal Soc. Med. 50/7, 1957, S.462-65.

12 Dennig, H. Lehrbuch der Inneren Medizin II, Georg Thieme, Stuttgart, 1961.

13 Dittmar, F. Immunologische Probleme beim Fokalinfekt und Rheumatismus. Med. Welt 23, 1961, S. 951.

14 Editorials in: J. Amer. Med. Ass. 184/5, 1963, S. 418. Hereditary Amyloidosis?

15 Editorials in: J. Amer. Med. Ass. 185/1, 1963, S. 38-39. When Rheumatoid Arthritis Involves the Heart.

16 Fassbender, H.G., Seckfort, H. Zur Pathogenese der Amyloidose und Symptomatologie der amyloidotischen Schrumpfniere. Dt. Arch. Klin. Med. 197, 1950, S. 314-325.

17 Fearnley, G., Lackner, R. Amyloidosis in Rheumatoid Arthritis and Significance of "unexplained" Albuminuria. Brit. Med. Journal 1955/I, S. 1129-31.

18 Fellinger, K., Schmid,J. Klinik und Therapie des chronischen Gelenkrheumatismus. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien 1954.

19 Fingermann, D.L., Andrus, F.C. Visceral lesions associated with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 3/1943, S. 168.

20 Fox, M., Morelli, H. Periodic Fever with Renal Amyloidosis. New Engl. Journal of Med. 263/1960, S. 669-72.

21 Frenger, W., Götz, H., Scheiffarth, F. Über Amyloidose bei chronischer Polyarthritis. Zschr. für Hygiene und Infektionskrankheiten 146, 1956, S. 166-75.

22 Gamp, A. Klinik und Therapie der Amyloidose bei primär-chronischer Polyarthritis. Schweiz. Med. Wschr. 87, 1957, S. 585-88.

23 Gardner, D.L. Amyloid in Rheumatoid Arthritis Treated with Hormones. Ann. Rheum. Dis. 21, 1962, S. 298-99.

24 Gedda, P.O. On amyloidosis and other causes of death in rheumatoid arthritis. Acta med. scand. 150, 1955, S. 443-52.

25 Germer, W.D., Göbel, P., Mißmahl, H.P. Modellversuche zum chronisch rheumatischen Geschehen. Verh. deutsche Gesellsch. für Inn. Med. 64. Kongress 1958, S. 349-351.

26 Grabar, P. The problem of auto-antibodies. An approach to a theory. Tex. Rep. Biol. Med. 15, I, 1957.

27 Haemmerli, A. Klinische Aspekte der primären Amyloidose. Schweiz. Med. Wschr. 84, 1954, S. 1262-65.

28 Hamperl, H. Lehrbuch der allg. Pathologie und path. Anatomie. Springer-Verlag, Göttingen, Heidelberg, Berlin 1960.

29 Harrison, T.R. Principles of Int.Med. Philadelphia, The Blakiston Co. 1962, S. 1251.

30 Hegglin, R. Die visceralen Erscheinungen der Kollagenosen. Zschr. für Rheumaforschung 20, 1961, S.99-114.

31 Heilmeyer, L. Lehrbuch der Inn.Med. Springer-Verlag, Göttingen, Heidelberg, Berlin 1961.

32 Hjort, G.H., Christensen, H.E. Histochemical and Electron-microscopic Investigations of Experimental Amyloidosis. Acta rheum. scand. 7, 1961, S. 62-68.

33 Klemperer, P., Pollack, A.D., Baehr, G. Diffuse Collagen Disease Acute Disseminated Lupus Erythematosus And Diffuse Scleroderma. J. Amer. Med. Ass. 119, 1942, S. 331-32.

34 Klemperer, P. Der Begriff der Kollagenkrankheiten. Wien. Klin. Wschr. 67, 1955, S. 337-41.

35 Lang, F.J. Zur Morphologie der chronisch rheumatoiden Polyarthritis. Münch. Med. Wschr. 36, 1962, S. 1670-1674.

36 Latvalahti, J. Experimental Studies on the Influence of Certain Hormones on the Development of Amyloidosis. Acta endocrin. scand., Supplement 16, 1963, S. 9-89.

37 Letterer, E. Studien über Art und Entstehung des Amyloids. Zieglers Beitr. 75, 1926, S. 486-588.

38 Letterer, E. Die Amyloidose im Lichte neuerer Forschungsmethoden. Dt. Med. Wschr. I, 1950/1, S.15-19.

39 Letterer, E. Über die geweblichen und humoralen Störungen des Eiweißstoffwechsels. Die Medizinische I, 1958, S. 1-9.

40 Letterer, E. Lehrbuch der allg. Pathologie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959.

41 Letterer, E. Allgemeine Pathologie des Bindegewebes. Verh. deutsche Gesellsch. für Inn. Med. 1959, 65. Bd., S. 14ff.

42 Letterer, E. Über Amyloid bei Parabiose. Dt. Med. Wschr. 52, 1963 S. 2527-29.

43 Lindemann, R.D., Scheer, R.L., Raisz, G.L. Renal Amyloidosis. Ann.Int.Med. 54, 1961, S. 883-89.

44 Lush, B., Chalmers, I.S., Fletcher, E. Rheumatoid arthritis and amyloid disease. Ann. rheum. dis. 7, 1948, S.225-27.

45 Menozzi, V. L'amiloidosi nei quadri della febbre reumatica e dell'intossicazione da cortisonici. Riv. Anat. Path. 1959, S. 313-44, 15. Bd.

46 Missen, G., Taylor, A.K. Amyloid in Rheumatoid Arthritis. Journal of Path. and Bact. 71, 1956, S. 179 ff.

47 Mißmahl, H.P. Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern? Verh. deutsche Ges. f. Inn.Med.,65, 1959, S. 439-42.

48 Mißmahl, H.P. Diagnose einer primären perikollagenen Amyloidose mit Hilfe der Rectum-Biopsie. Dt. Med. Wschr. 3/89, 1964, S. 122-24.

49 Mißmahl, H.P. Erbbedingte generalisierte Amyloidosen. Dt. Med. Wschr. 15/89, 1964, S. 709-12.

50 Müller, W. Die Serologie der chronischen Polyarthritis. Springer-Verlag, Göttingen, Heidelberg, Berlin 1962.

51 Parkins, R.A., Bywaters, E.G.L. Regression of Amyloid Secondary to Rheumatoid Arthritis. Brit. Med. Journal 1959/I, S. 536-40.

52 Perämalo, O. Amyloid Degeneration and Hormonal Studies on its Development. Ann. Chir. et Gyn. Fenniae, 43, Supplement 5, 1954, S. 308 ff.

53 Pirani, C. Collagen Diseases and Other Disorders of Extracellular Material. Brit. Med. Journal, 1951/II, S. 355.

54 Pressmann, D., Sherman, B. Zone of localization of antibodies, immunological specifities and cross reactions in the vascular beds of liver, kidney and lung. J. Immunol. 67, 1951, S.21.

55 Ragnan, Ch., Ferrington, E. The Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. J. Amer. Med. Ass. 181/8, 1962, S. 663-67.

56 Raszeja-Wanic, B., Jaszinsky, K. On the amyloid nephrosis in the course of rheumatoid arthritis. Polskie Arch. Med. 27, 1957, S. 75-81.

57 Reece, J.M., Reynolds, T.B. Amyloid Complicating Rheumatoid Arthritis. Am. Journal of Med. Science 228, 1954, S. 554-59.

58 Rubens-Duval, A., Villiaumey, J. Polyarthrite chronique évolutive et amylose. Rev. Rhum. 26, 1959, S. 588-608.

59 Schallock, G. Tödlicher Leberschaden und Nephrose bei Polyarthritis. Verh. dt. Ges. für Path. 32. Tagung, 1948, S. 107-110.

60 Scheiffarth, F., Frenger, W., Wagner, C. Viscerale Symptomatologie der chronischen Polyarthritis. Med. Welt 45, 1961, S. 2321-24.

61 Schmidt, H. Auto-Antikörper, Vorkommen, Entstehung, Nachweis und pathogenetische Bedeutung. Medizinische, 11, 1954, S. 353-56.

62 Schneider, G. Über die Pathogenese der Amyloidose in: Ergebnisse der allg. Pathologie und pathol. Anatomie, 44. Band S. 1-102, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964.

63 Schoen, R. Die primär-chronische Polyarthritis. Verh. deutsche Ges. für. Inn. Med. 65, 1959, S. 62-68.

64 Schoen, R., Tischendorf, W. Handbuch der Inn. Med. VI/I, 1954, S. 975-76.

65 Seifert, H., Tichy, H. Die Anti-Streptolysin-Reaktion bei chronischen Rheumatikern. Z. Rheumaforsch. 18, 1959, S. 257-71.

66 Sinclair,R.G., Cruickshank, B. A clinical and pathological study of sixteen cases of rheumatoid arthritis with extensive visceral involvement ("rheumatoid disease"). Quarterly Journal of Med. 25, 1956, S.313-32.

67 Skelton, M.O. Amyloid disease and rheumatoid arthritis, Report of three cases. Lancet IX, II/1951, S. 382-83.

68 Smid, V., Vachtenheim, J. Die Herzklappenfehler bei der primär-chronischen Polyarthritis. Münch. Med. Wschr. 40, 1962, S. 1875-78.

69 Sohar, E., Gafni, J., Blum, A., Pras, M., Heller, H. Primary Peri-reticular ("typical") Amyloidosis in Israel, its Relation to Familial Mediterranean Fever. Quarterly Journal of Med. 127, 1963, S. 211 ff.

70 Sørensen, A.W.S. Investigation of the Kidney Function in Rheumatoid Arthritis I. Acta rheum. scand. 6, 1960, S. 115-26.

71 Steffen, C. Über den Nachweis sessiler Antikörper an Gewebs- und Blutzellen durch Antihuman-Globulin-Ablenkung. Klin. Wschr. 33, 1955, S. 134 ff.

72 Steffen, C. Nachweis und Wirkung von Gewebs-Auto-Antikörpern bei primär-chronischer Polyarthritis im Vergleich mit anderweitig auftretenden Gewebs-Auto-Antikörpern. Immunpathologie, I. internationales Symposion Basel/Seelisberg 1958, herausgegeben von P. Grabar und P. Miescher S.376 ff,Schwabe-Verlag Basel 1959.

73 Svartz, N., Schlossmann, K. Haemagglutination Test with Sensitized Sheep Cells in Rheumatoid Arthritis and Some Other Diseases. Acta med. scand. 142, 1952, S. 420-32.

74 Svartz, N., Schlossmann, K. On Substances Agglutinating Sensitized Sheep Erythrocytes Obtained by Fractionation of Blood Serum with Carbon Dioxyde. Acta med. scand. 145, 1953, S. 216-24.

75 Svartz, N., Schlossmann, K. A Serum Cold Praecipitable Haemagglutinating Factor in Rheumatoid Arthritis. Acta med. scand. 149/2, 1954, S. 83-89.

76 Svartz, N., Schlossmann, K. The Rheumatoid Factor, its Origin and Nature. Acta med. scand. 168/4, 1960, S. 285-90.

77 Teilum, G. Effects of Cortison on Plasma Cells and Reticulo-Endothelial System in hyperimmunized Rabbits. Acta endocrinol. scand. 5, 1950, S. 181-93.

78 Teilum, G. Collagen Diseases and Other Disorders of extracellular Material. Brit. Med. Journal 1951/II, S. 354-55.

79 Teilum, G., Lindahl, A. Frequency and Significance of Amyloid Changes in Rheumatoid Arthritis. Acta med. scand. 149/4, 1954, S. 449-55.

80 Teilum, G. Studies on Pathogenesis of Amyloidosis. The Journal of Lab. and Clin. Med. 43, 1954, S. 367-74.

81 Teilum, G. Periodic-acid-Schiff-positive Reticulo-Endothelial Cells producing Glycoprotein. Am. Journal of Path. XXXII/5, 192, 1956, S. 945-60.

82 Teilum, G. Pathogenesis of Amyloidosis in the Light of Recent Cytochemical Investigations. Acta rheum. scand. 3, 1957, S. 164-68.

83 Teilum, G. Collagen Disease and Amyloidosis. Nord. Med. 32, Bd. 60, 1958, S. 1137-41.

84 Thurner, J. Die chronisch-rheumatische Polyarthritis. Zschr. für Rheumaforschung 19, 1960, S. 373-400.

85 Unger, P.N. Study of the Disappearance of Congò-Red from the Blood of Non-Amyloid Subjects and Patients with Amyloidosis. Journal of Clin. Investigation 27, 1948, S. 111-18.

86 West, H.F., Newns, G.R. Cortison-Acetate-Therapy in Rheumatoid Arthritis. Lancet II, 1952, S. 515-17.

Nr. (Lit.Ang.)	Alter ♀,♂	Kurze Angaben über den Verlauf der PCP	ACTH- oder Cortison-Medikation	Hb	Serum-Fe	BSG	Blut Ges.Eiw.	Blut Alb.	Glob. α	β	γ	Kongorot-Retention	Nierenschaden	Sektionsbefund	Bemerkungen
1	63,♂	Innerhalb von 12 J. völlige Bewegungsunfähigkeit aller Gelenke, Muskelschwund	4mal 5mg Cortiron (insgesamt 20mg)	59%	56r%	112/145	5,52 g%	25,66	α_2 17,11	15,32	35,3 rel.%	nicht durchgeführt	EW-Ausscheid.: 12% schlechte Konzentrationsfähigkeit, Rest-N 75mg%, Uraemie	PCP sämtlicher Extremitätengelenke, Amyloidose: Niere, Mils(Schinkenmils), Leber, Glomerulonephritis	sek. Empyem re. Kniegelenk, Polyserositis
2	52,♂	Innerhalb von 7 J. dehnte sich die PCP auf alle Extremitätengelenke aus. Waaler-Rose 1:2048, ASL 200/ml CRP +++	hat 4 J. lang Nebennierenrinden-Hormon erhalten	56%	148r%	130/140	3,66 g%	21,10	α_1 5,0	α_2 36	19 19 rel.%	36,2 % Retention	Proteinurie bis zu 12% Mikrohaematurie + Coma uraemicum	PCP an beiden Finger-, Zehen- und Kniegelenken. Sek. Amyloidose: Am. Nephrose, Schinkenmils, Nebennieren-Amyloidose.	
3	57,♀	16 J. lang bestehende PCP aller Extremitätengelenke. Waaler-Rose 1:2048, CRP ++	Therapieversuch mit Cortiron, Prednisolon 3 Monate 20-30mg	42%	55r%	145/148	4,47 g%	25,0	α_1 8,0	α_2 19	19 29	75,72% Retention	Haematurie, Prot.urie bis 3‰, Leukozyturie, hydronephrot. NBKS (bei Sektion bestätigt) + Coma uraemicum	für PCP typische Zeichen, Amyloidose: Nieren, Sagomils, art. Leberamyloid	
4(22)	68,♀	Seit 5 J. PCP, schwerer Fall (+Sjögren-Syndrom)	"rel. kurze Zeit" 20-40mg Prednisolon täg.	64%	23r%	134/140	4,5 g%	26,0	α_1 10	α_2 18	15 31	94-97% Ret. in 60 min.	Proteinurie 1,5-3 ,5‰		
5(21)	52,♂	Seit 12 J. PCP. Alle Gelenke in der Beweglichkeit eingeschränkt. ASL+, Waaler-Rose +	keine Steroid-Medikation ersichtlich	78%		73/114	5,3 g%	34,5	α_1 7,7?	α_2 15	17,32 25,48 Alb./Glob.0,5?	87% Ret. in 60 min.	4-5g Eiweiß im Urin/tägl.		
6(21)	19,♂	Degenerative Gelenkveränderungen "Still'sches Syndrom". Waaler-Rose 1:2, ASL 400 E/ml	Prednisolon und ACTH 1 J. lang erhalten			86/118	4,2 g%	19,74	α_1 8,17	α_2 34,96	19,06 2.,04	95% Ret.	verzögerte Ausscheidungsfähigkeit der Niere. N.-Punktat: teilweise Vollbild der Nephrose	Immunelektrophorese: Präcipitatlinie der Albumine und Globuline schwächer, der α-Makroglobuline stärker als normal	
7(67)	62,♀	PCP bestand 19 J. Starke, verkrüppelnde Veränderungen an Armen und Beinen	10 Tage lang Deoxycortone 5mg tägl.	20% (nach Transfusion bis zu 70% Hb)								keine Angabe	starke Proteinurie	für PCP typ. Veränderungen. Amyloidose: vergrößerte wächserne Leber, Mils, Niere. Niere: in Glomeruli, Arterien und Kapillaren: lymphozytäre Infiltrate. Kleine Amyloidablagerungen im Bindegewebe der Hypophyse	
8(67)	66,♀	9 J. lang bestehende schwere PCP, beträchtlicher Muskelschwund	4 Tage lang Deoxycortone	64%		55mm/std.						keine Angabe		PCP: Veränderungen an Hand- und Kniegelenken. Amyloidose: vergrößerte Leber, Mils, Nebenniere. Histologisch auch Infiltrationen der Schilddrüse und Niere	
9(67)	38,♂	Sehr schwere PCP mit akutem Beginn. 13 J. lang bestehend	keine Steroid-Behandlung				6,45 g%	3,20g%	Globuline: 3,25g%			keine Angabe	massive Proteinurie	PCP-Veränderungen an der Hüfte. Leber und Niere vergrößert Histologisch: Ablagerungen in Niere, Leber, Nebenniere, Mils	
10(57)	67,♀	Fortgesetzte schwere arthritische Symptome, "Sjögren-Syndrom"	Cortiron tägl. ca. 50-75mg	11,5 g%		erhöht	Alb.:	2,4-3,6g%	Globuline: 2,4-1,9g%			2 Kongorot-Tests: 100,45% Ret		kein Amyloid in einer operierten Struma. Lebt noch 4 J. nach Amyloid-Diagnose	
11(57)	44,♂	4 J. bestehende PCP, progressive Form. Alle Extremitäten-Gelenke beteiligt	keine ACTH- oder Steroid-Behandlung	9,0 g%		erhöht		1,7g%	Globuline 2,1g%			2 Kongorot-Tests: 100% Ret.	Proteinurie ++++, nephrot. Syndrom + Uraemie	Amyloidablagerungen in Leber, Mils, Niere, Nebenniere	
12(57)	43,♀	4 J. bestehende PCP, häufige Anfälle	∅	9,5 g%		erhöht		1,3g%	Glob.: 2,7g%			2 Kongorot-Tests: 100% Ret.	Proteinurie 25-50g/die		
13(57)	36,♀	Seit 21 J. bestehende residifierende Arthritis	∅	7,0 g%				2,3g%	Glob.: 2,3g%			kein Test gemacht	Proteinurie ++++	Mäßige Amyloidablagerungen in Leber und Mils, Nierenamyloid in den Glomerula	
14(57)	23,♂	PCP bestand 8 J. lang. Verkrüppelt, Rücken unbeweglich. Konnte 5 J. lang nicht mehr gehen.	nicht ersichtlich	6,0 g%								kein Test gemacht	Proteinurie ++++	Amyloidablagerungen in Leber, Mils, Niere. Beinahe alle Glomerula beider Nieren durch Am.Ablagerungen ersetzt	
15(16)	53,♀	Innerhalb 9 J. Ausbildung der PCP. Diese bestand im ganzen 17 J. lang. Beweglichkeit aller großen Gelenke stark eingeschränkt. Muskelatrophie	nicht ersichtlich	50%		120/140	6,4 g%	4,8g%	Glob.: 2,3g% Alb./Glob.: 1,8			kein Test gemacht	EW-Ausscheidung: 2-3‰	Typische PCP. Amyloid: Mils und Leber vergrößert (Schinkenmils), Abl. in der Leber von Läppchen-Zentren ausgehend, Am.Abl. in Arterien-wänden. In Nierenglomerula und mittleren Arterien Am.Ablagerungen	Fall von "Amyloid-Schrumpfniere"
16 (51)	?,♀	PCP begann mit 3 J. Schwere Form.	6 Wochen tägl. 100mg Cortiron			60/120	7-8 g%		Quot. 1-2,4			70-90% Ret.	Proteinurie 5-10g/tägl. nephrot. Phase durchgemacht	keine Absorption der Am.Abl. bei klin. Besserung	
17(51)	32,♂	PCP 4 J. Bestehend, Waaler-Rose: - BS. (Polyarthritis): -	Cortison bis zu 125mg/tägl. Corticotropin 20 E/tägl. Cortison 8 Wochen 50mg/tägl. " 200mg/tägl. " -Erhaltungs-Dosis 125mg/tägl.			erhöht 60-100/std.	6,9 g% "Serum-Elektrophorese	23,4rel% =1,6g%	α_1 7,2 wie bei Amyloidnephrose"	α_2 26,3	β21,4 21,4	94% Ret.	Proteinurie 1-4g/tägl.	Tb (Pneumothorax mit Thorakoplastik). Klin. Zeichen der Amyloidose während Remission der PCP unter Cortison (Proteinurie) zurückgegangen. Bioptisch keine Besserung	
18(59)	32,♂	Seit 22 J. bestand Gelenkrheumatismus. Bei Vorhandensein von Hungerödemen Exacerbation der Beschwerden	keine Steroid-Therapie ersichtlich			110/142	6,6 g%	1,7g%	Glob.: 4 ,9g%			kein Test gemacht	EW-Ausscheidung bis zu 80‰, genuine Nephrose + Coma uraemicum	chronische rheumatische Arthritis, chronische Nephrose, Amyloidablagerungen in der Niere (Glomerula, vasa aff.) unabhängig von der Nephrose. Spärliche Amyloidablagerung "in den übrigen Organen"	angeblich Malaria
19(86)	29,♂	Vor 3 J. begann das Leiden als Endocarditis und akuter Gelenkrheumatismus, allmählicher Übergang in chronische Polyarthritis (sek. chronische Form?)	3 Monate (inaktives) ACTH. 9 Monate tägl. ca. 75mg Cortison-Acetat, 4 Tg. vor dem Tod 100mg tägl.	12 g%			Serum-Pro		teine normal			99% Ret.	+ Uraemie	95% der Leber bestand aus Amyloid, die Nebennieren waren außer einem schmalen Rand von Zona-glomerulosa-Zellen amyloid-infiltriert. In der Mils mäßige, der Niere schwache Amyloid-Ablagerungen	6 Monate vor der Cortison-Acetat-Therapie in der Leber kein Amyloid. Pat. hatte 9 Monate Ca-Case inat erhalten

Tab V

Nr.	♂,♀	Alter (Jahre)	Dauer der Gelenkbeschwerden	klin. Diagnose	Proteinurie g/l	Proteinurie Dauer (Jahre)	Abnahme der Gelenkbeschwerden	Todesursache		Amyloidablagerung
4	♂	37	Jahre 17	PCP und M. Bechterew	0,1	0,5		Herzversagen	schwere oder mäßig schwere Amyloidose	Niere, NN, Leber, Gefäße
5	♂	70	36	PCP	+	2		Uraemie		Niere, Milz
34	♀	63	24	PCP	0,6-2,0	2		"		Niere, Milz, NN
45	♂	50	15	M. Bechterew	0,8	4		"		Niere, Milz, NN, Lebergefässe, Myocard
52	♀	69	36	PCP	+	1	+	Haematemesis		Niere, Milz, Gefäße
61	♀	62	42	PCP	12	2	+	Uraemie		Niere, Milz, NN, Leber
67	♀	68	21	PCP	7	2	+	"		Niere, Milz, NN, Lebergefässe, Myocard
69	♀	49	37	PCP	+	11		Herzversagen		Niere, Milz, NN
82	♀	75	14	PCP	8	4	+	Uraemie		Niere, Milz, NN
98	♀	50	38	PCP, Nierenamyloidose	12	0,5	+	"		Niere, Milz, NN, Leber, Myocard, Ma-Da-Trakt
					Proteinurie					
3	♂	70	?	PCP	∅			Herzversagen	milde Amyloidose	Niere
19	♀	70	15	"	∅			Herzversagen, Hepatitis		Niere, Milzgefäße
43	♂	70	8	"	unbekannt			Herzversagen		Niere
46	♂	83	?	"	∅			"		Milz- und Lebergefäße
48	♂	64	20	"	+ (Menge unbekannt)			"		Niere, Milzgefäße
68	♀	78	?	"	+ (Menge unbekannt)			Decubitus		Milzgefäße
93	♀	58	6	"	∅			Bronchopneumonie		Milz

Tab. VI (Teilum, 79)

NN=Nebenniere

An dieser Stelle sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. Germer für die Überlassung des Themas und die Unterweisung in dessen Bearbeitung herzlich zu danken. Herrn Dr. Lüders, Chefarzt des pathologischen Institutes des Wenckebach-Krankenhauses, schulde ich Dank für die Genehmigung zur Auswertung der Sektionsbefunde seines Institutes aus den Jahren 1953-1963. Gleichfalls möchte ich Herrn Privatdozent Dr. Habermehl für die Beratung bei der Durchführung und Korrektur der Arbeit danken.

Lebenslauf

Am 12.7.1940 wurde ich, Marianne Tonndorf, als Tochter des Versicherungsangestellten Franz Tonndorf und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Jahn, in Berlin geboren.

Ich besuchte die Grundschule von 1946 bis 1950 und das Fichtegymnasium von 1950 bis 1959, beide in Karlsruhe. An diesem Gymnasium legte ich 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Sommer 1959 begann ich an der Freien Universität Berlin das Medizinstudium. Nach dem Physikum im Herbst 1961 studierte ich die ersten drei klinischen Semester in Freiburg, die übrigen drei in Berlin. Das Staatsexamen habe ich im Oktober 1965 an der Freien Universität bestanden. Ich habe bisher als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des Urban-Krankenhauses gearbeitet und bin jetzt an der Inneren Abteilung des Wenckebach-Krankenhauses, beide Berlin, tätig.